Aus dem Medizinischen Strahleninstitut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold
und dem
Radiologischen Zentralinstitut des St.-Elisabethen-
Krankenhauses Ravensburg
Chefarzt Professor Dr. K.-H. Vogel

# BEITRAG ZUM KRANKHEITSVERLAUF VON PATIENTEN MIT HIRNTUMOREN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG STRAHLENTHERAPEUTISCHER ASPEKTE

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRANZ-XAVER MÜLLER
aus Großheubach

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0090

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold
und dem
Radiologischen Zentralinstitut des St.-Elisabethen-
Krankenhauses Ravensburg
Chefarzt Professor Dr. K.-H. Vogel

# BEITRAG ZUM KRANKHEITSVERLAUF VON PATIENTEN MIT HIRNTUMOREN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG STRAHLENTHERAPEUTISCHER ASPEKTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRANZ-XAVER MÜLLER
aus Großheubach

1986

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. K.-H. Hübener
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Wiethölter

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Für Lisa und Jonathan

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | EINLEITUNG | 7 |
| II. | PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODISCHES VORGEHEN | 8 |
| | 1. Allgemeines | 8 |
| | 2. Vorgenommene Therapie | 10 |
| | a) Operation | 10 |
| | b) Strahlentherapie | 11 |
| | c) Chemotherapie | 13 |
| | d) Begleittherapie während der Strahlenbehandlung | 14 |
| | 3. Rekonstruktion der Krankengeschichten | 15 |
| III. | ERGEBNISSE | 17 |
| | 1. Glioblastome | 17 |
| | 2. Astrozytome Grad I bis III | 18 |
| | 3. Oligodendrogliome Grad II und III | 19 |
| | 4. Medulloblastome | 21 |
| | 5. Primäre maligne Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS | 21 |
| | 6. Weitere primäre Hirntumoren | 23 |
| | 7. Hirnmetastasen | 24 |
| IV. | DISKUSSION | 27 |
| | 1. Zum Glioblastom | 27 |
| | a) Zur Palliation im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik | 27 |
| | b) Zur Palliation im Hinblick auf Lebensverlängerung | 29 |
| | c) Strahlentherapeutische Modalitäten | 29 |
| | aa) Gesamtherddosen bei konventioneller Fraktionierung | 29 |

Seite

bb) Ganzhirnbestrahlung und Bestrahlung lediglich der Tumorregion 30

cc) Von der konventionellen Fraktionierung abweichende Fraktionierungsschemata 31

d) Überlebensraten bzw. -zeiten der Glioblastomträger dieser Studie im Vergleich mit einigen Ergebnissen aus der Literatur 32

2. Zum Astrozytom 33

a) Die Grade I und II 33

b) Grad-III-Astrozytome 35

c) Zu den eigenen Ergebnissen 36

3. Zum Oligodendrogliom 36

a) Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie 36

b) Behandlungsergebnisse 37

4. Zum Medulloblastom 38

a) Behandlungsergebnisse 38

b) Einige Aspekte zur Strahlen- und Chemotherapie 39

c) Unerwünschte Folgen der Therapie 40

5. Zum primären malignen Non-Hodgkin-Lymphom des ZNS 40

6. Zur Hirnmetastasierung 41

a) Allgemeines 41

b) Aspekte der Strahlentherapie 42

aa) Ultrahohe Dosierung in sehr kurzer Behandlungszeit 42

bb) Kurzzeitbestrahlung mit höheren Einzelfraktionen und konventionelle Fraktionierung 43

Seite

cc) Höhere Gesamtherddosen 43

c) Prognosefaktoren 44

d) Die eigenen Ergebnisse 44

V. ZUSAMMENFASSUNG 45

ANHANG: Abbildungen und Schemata 49

LITERATURVERZEICHNIS 66

## I. EINLEITUNG

Für einen Menschen, der an einem malignen Hirntumor leidet, bedeutet dies meist, daß er unheilbar krank ist und früher oder später an dieser Krankheit sterben wird. Zusätzlich greift das cerebrale tumoröse Geschehen oft massiv in zentrale Lebensfunktionen ein, so daß die Persönlichkeit des Betroffenen verletzt oder bedroht ist und er verspüren muß, daß er sonst selbstverständliche motorische oder sensorische Funktionen nicht mehr oder nur noch eingeschränkt wahrnehmen kann.

Heilung im Sinne einer Tumordestruktion für das gesamte weitere Leben ist durch strahlentherapeutische Maßnahmen bei Hirntumoren mit einiger Wahrscheinlichkeit allenfalls bei Medulloblastomen und bei einigen sehr seltenen Hirntumoren möglich. Im übrigen kommt der Strahlentherapie ein palliativer Charakter zu. Ihr Ziel ist dann, im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzepts dazu beizutragen, daß das Leben des Patienten möglichst in Freiheit von cerebral bedingtem Leiden verlängert oder letzteres zumindest reduziert wird. Je nach prognostischer Ausgangssituation ist der therapeutisch ins Auge gefaßte Schwerpunkt verschieden.

Thema der hier vorgelegten retrospektiven Studie ist die Darstellung und Diskussion der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Hirntumoren, die in der Strahlenklinik des St.-Elisabethen-Krankenhauses Ravensburg (Chefarzt Prof. Dr.med.K.-H. Vogel) im Zeitraum 1972-1984 bestrahlt wurden.

## II. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODISCHES VORGEHEN

### 1. Allgemeines

Von den in der Strahlenklinik des St.-Elisabethen-Krankenhauses Ravensburg bestrahlten Patienten mit Hirntumoren wurden 152 Fälle in diese Studie aufgenommen. Dabei wurden Patienten mit Hypophysentumoren und mit Tumoren unklarer Histologie, die meist inoperabel waren, nicht miteinbezogen. Dies gilt auch für Patienten, bei denen eine adjuvante Bestrahlung des Gehirns vorgenommen worden war. Außerdem wurden die Fälle nicht berücksichtigt, bei denen die Bestrahlung frühzeitig abgebrochen wurde (weniger als 30 Gy Gesamtherddosis) oder der Krankheitsverlauf nicht mehr ausreichend erfaßt werden konnte (frühzeitiger Abbruch bei 5 Glioblastom- und 13 Hirnmetastasenträgern, bei jeweils einem Pineozytom- und Meningeomträger; mangelhaftes Follow-up bei 3 Glioblastom- und 2 Hirnmetastasenträgern, bei einem Astrozytomträger und einem Patienten mit einem ZNS-eigenen malignen Lymphom).
Im Rahmen der Malignitätsskala menschlicher Hirntumoren (nach Zülch, modifiziert durch Kleihues, WHO 1979) (34) verteilen sich die Patienten dieser Studie zahlenmäßig folgendermaßen auf einzelne Tumorarten (Tab.1).

Tab.1: Verteilung der Patienten auf einzelne Tumorarten.

| Tumorart | Grad I | Grad II | Grad III | Grad IV |
|---|---|---|---|---|
| Meningeome | | | 2 | |
| Pineozytome | 1 | | | |
| Astrozytome | 2 | 9 | 11 | |
| Oligodendrogliome | | 7 | 8 | |
| Ependymome | 1 | | 1 | |
| Glioblastome | | | | 50 |
| Medulloblastome | | | | 6 |
| Sarkome | | | | 1 |
| ZNS-eigene Lymphome | | | 7 | |

Zusätzlich zu den in Tab.1 aufgeführten Patienten wurden 46 Hirnmetastasenträger in dieser Studie berücksichtigt. Die histologische Untersuchung des Tumormaterials wurde bis 1977 vom Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen (Direktor Prof. Dr. med. J. Pfeiffer), ab 1977 von der Abteilung für Pathologie des St.-Elisabethen-Krankenhauses Ravensburg (Chefarzt Dr. med. H. Maier) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuropathologie (Vorstand Prof. Dr. med. O. Stochdorph) der Universität München durchgeführt. Für diese Studie erfolgte bei unklaren Fällen in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Pathologie des St.-Elisabethen-Krankenhauses Ravensburg eine Reklassifikation nach der Malignitätsskala der WHO (siehe Tab.1). War der Diagnose "Hirnmetastasierung" keine Operation vorausgegangen, so lag -bei histologisch gesichertem extracraniellem Primärtumor- aufgrund neuroradiologischer Untersuchungen der Nachweis einer cerebralen Raumforderung vor. Bei der Patientin mit dem Pineozytom erfolgte die Diagnose aufgrund des computertomographischen Befundes.

Die Altersverteilung der Astrozytom-, Oligodendrogliom-, Glioblastom- und Hirnmetastasenträger geht aus Tab.2 hervor.

Tab.2: Prozentuale Altersverteilung bei den jeweiligen Tumorgruppen (N= Patientenzahl; J= Lebensjahre).

| | N | 0 -10 | 11 -20 | 21 -30 | 31 -40 | 41 -50 | 51 -60 | 61 -70 | 71 -80 | J |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Astrozytome | 22 | | 9 | 27 | 27 | 9 | 14 | 14 | | % |
| Oligodendrogliome | 15 | | 7 | 13 | 33 | 27 | 13 | 7 | | % |
| Glioblastome | 50 | 2 | 4 | 2 | 14 | 20 | 30 | 24 | 4 | % |
| Hirnmetastasen | 46 | | | 2 | 7 | 15 | 46 | 24 | 6 | % |

Diese Altersverteilung stimmt weitgehend mit den Angaben der Literatur überein.

Die prozentuale Verteilung der Gliome im Hinblick auf die Lokalisation geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tab.3: Prozentuale Verteilung der Gliome im Hinblick auf die Lokalisation (N= Zahl der Tumorträger).

| | N | Rechte Hemisphäre | Linke Hemisphäre | Mitte | |
|---|---|---|---|---|---|
| Astrozytome | 22 | 36 | 59 | 5 | % |
| Oligodendrogliome | 15 | 36 | 57 | 7 | % |
| Glioblastome | 50 | 55 | 41 | 4 | % |

Von den 46 Hirnmetastasen waren 44 % multilokulär und 56 % solitär. Die Verteilung der Hirnmetastasen auf die jeweiligen Primärtumoren ist aus Tab.4 ersichtlich.

Tab.4: Numerische Verteilung der Hirnmetastasen auf die jeweiligen Primärtumoren ( bei den größeren Gruppen sind in Klammern die prozentualen Anteile in Bezug auf die Gesamtzahl der Hirnmetastasen angegeben).

| | | |
|---|---|---|
| Kleinzelliges Bronchialkarzinom | 11 | (24 %) |
| Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom | 10 | (22 %) |
| Mammakarzinom | 11 | (24 %) |
| Unbekannter Primärtumor | 4 | |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 3 | |
| Gastrointestinale Tumoren | 2 | |
| Gynäkologische Tumoren | 2 | |
| Hypernephrom | 1 | |
| Malignes Melanom | 1 | |
| Extragonadales Chorionkarzinom | 1 | |
| Gesamtzahl | 46 | |

2. Vorgenommene Therapie

a) Operation

Bei den meisten Patienten war der Strahlentherapie eine Operation vorausgegangen. Diese war, von Ausnahmen abge-

sehen, in der Abteilung für Neurochirurgie des St.-Elisabethen-Krankenhauses vorgenommen worden, und zwar bis Dezember 1977 unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. med. W. von Strenge, seit Januar 1978 unter der Leitung von Herrn Chefarzt Prof. Dr. med. H.-J. Reulen und seit Mai 1984 unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. med. W. Pöll. Aus Tab.5 geht die Zahl der Gliomträger hervor, bei denen im Rahmen der Primärtherapie sowie im Rezidivfall eine Operation durchgeführt wurde.

Tab.5: Numerische Häufigkeit der durchgeführten operativen und chemotherapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie und im Rezidivfall (O= Operation; CTh= Chemotherapie; PT= Primärtherapie; Rez= Rezidivfall; N= Zahl der jeweiligen Gliomträger).

| | N | PT | | Erstrez | | Zweitrez | | Drittrez |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | O | CTh | O | CTh | O | CTh | O |
| Glioblastom | 50 | 48 | 15 | 19 | 15 | 2 | 2 | 1 |
| Astrozytom | 22 | 22 | 6 | 6 | 8 | 1 | | |
| Oligodendrogliom | 15 | 15 | 2 | 6 | 3 | 2 | | |

b) Strahlentherapie

Die Bestrahlung erfolgte an einem 19-MeV-Betatron unter Verwendung ultraharter Röntgenstrahlung mit Ausnahme der Radiotherapie des Spinalkanals bei Kindern, wo Elektronenstrahlung zur Anwendung kam. Das Gehirn wurde unter schwerpunktmäßiger Bewichtung der jeweils befallenen Hemisphäre über seitliche Gegenfelder bestrahlt. Bei einem Fraktionierungsrhythmus von 5mal pro Woche betrug die jeweilige Einzelfraktionierung 1,5 - 2 Gy. Etwa bis zum Jahre 1979 umfaßte das Bestrahlungsvolumen bei den Gliomen die Tumorregion einschließlich einer Sicherheitszone. Danach wurde lediglich bei den weniger malignen Gliomen eine lokale Radiotherapie vorgenommen, während bei den

Formen mit höherer Malignität (Grad III und IV) in der Regel zunächst eine Ganzhirnbestrahlung erfolgte, an welche zur Erzielung einer Aufstockung der Dosis im Tumorbereich eine Kleinfeldbestrahlung angeschlossen wurde. Die auf diese Weise applizierten Gesamtherddosen lagen bei den Oligodendrogliomen und Astrozytomen zwischen 60 und 65 Gy. Bei den Glioblastomen wurden Gesamtherddosen zwischen 55 und 70 Gy verabreicht, abgesehen von 3 Fällen, bei denen jeweils insgesamt 40, 51 und 54 Gy Herddosis eingestrahlt wurden.
Bei den Medulloblastomträgern umfaßte das Bestrahlungskonzept eine Behandlung des gesamten ZNS. Dabei wurde das Cerebrum einschließlich des occipito-cervikalen Übergangs über seitliche Gegenfelder erfaßt. Die spinalen Liquorräume im caudalen Anschluß daran wurden mittels energiereicher Elektronenstrahlung über dorsale aneinandergesetzte Stehfelder behandelt, wobei zur Vermeidung von Über- bzw. Unterdosierungen an den Feldgrenzen diese durch täglich geringfügige Verschiebung der Felder in cranio-caudaler Richtung verwischt wurden. Die so den einzelnen Patienten jeweils verabreichten Gesamtherddosen im Tumorbereich bzw. in den Liquorräumen kann dem Schema über die individuellen Krankheitsverläufe bei Medulloblastompatienten entnommen werden (siehe Anhang S.60).

Die radiotherapeutische Behandlung der primären malignen Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS erfolgte als Ganzhirnbestrahlungauf die oben angegebene Weise, wobei Gesamtherddosen von 38 bis 46 Gy verabreicht wurden. Bei einer Patientin war allerdings 1973 eine Bestrahlung lediglich der Tumorregion mit 61 Gy Gesamtherddosis vorgenommen worden.
Bei dem Patienten mit einem infratentoriellen Ependymom glich das Bestrahlungskonzept demjenigen der Medulloblastompatienten. Bei den restlichen seltenen Hirntumoren erfolgte die Bestrahlung des Gehirns in der oben angegebenen Weise als Ganz- bzw. Teilhirnbestrahlung je nach Tumormalignität.

Bei Hirnmetastasen wurde, sofern sie solitär waren, vorwiegend im Zeitraum bis 1978 lediglich großflächig (Bestrahlung) die Tumorregion bestrahlt (bei 11 Fällen). Bei den weiteren 35 Patienten mit Hirnmetastasen wurde das gesamte Cerebrum strahlentherapeutisch erfaßt. Bei 3 Patienten erfolgte zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung eine kleinfeldrige Aufsättigung der Dosis in Bereichen mit besonders großen Metastasen. Tab.6 zeigt die numerische Verteilung der applizierten Gesamtherddosen bei den 46 Hirnmetastasenfällen.

Tab.6: Numerische Verteilung der applizierten Gesamtherddosen bei den 46 Hirnmetastasenfällen.

| Applizierte Gesamtherddosen (in Gy) | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-65 |
|---|---|---|---|---|
| Zahl der Patienten | 13 | 20 | 8 | 5 |

c) Chemotherapie

Bei einem Teil der Gliomträger kam zusätzlich zu Operation und Strahlentherapie eine chemotherapeutische Behandlung zur Anwendung, durchgeführt in der internistisch-onkologischen Abteilung des St.-Elisabethen-Krankenhauses Ravensburg (Chefarzt Prof. Dr. med. G. Meuret). Zum Teil geschah dies nach subtotaler operativer Tumorentfernung im Rahmen der Primärtherapie, zum Teil im Rahmen der Rezidivbehandlung (siehe Tab.5). Dabei wurde BCNU verabreicht und, im Falle der Progredienz oder Rezidivierung, CCNU und VM 26. Auf Einzelheiten der chemotherapeutischen Behandlung bei malignen Gliomen geht Frau U.Nagel in einer eigenen Arbeit ein; sie beschäftigt sich dort auch detailliert mit Fragen der Operationstechnik und der Behandlungsstrategie im Rezidivfall (59).
Die zytostatische Behandlung der Medulloblastompatienten erfolgte in 3 Fällen nach dem Konzept der 1975 begonnenen Studie der "International Society of Pediatric Oncology" (SIOP) ( 8 ). Bei einem Patienten war 1973 simul-

tan zur Strahlentherapie einmal Methotrexat intrathekal verabreicht worden sowie, ebenfalls während der Strahlentherapie , aber auch in den Monaten danach Endoxan und Vincristin i.v. in zweiwöchigen Abständen. Bei zwei Patienten erfolgte keine chemotherapeutische Behandlung.

Von den 7 Patienten mit primären Non-Hodgkin-Lymphomen des ZNS erfolgte bei 3 Patienten wegen Rezidivs nach Bestrahlung eine zytostatische Therapie. Dabei kam jeweils Methotrexat, intrathekal appliziert, zur Anwendung; bei einem Patienten wurde die Chemotherapie wegen erneuter Progression auf Endoxan, Adriblastin und Vincristin, systemisch verabreicht, umgestellt.
Bei den Patienten mit Hirnmetastasen kamen chemotherapeutische Maßnahmen in Abhängigkeit vom Primärtumor zur Anwendung. Dies gilt für 10 der 11 Patientinnen mit einem Mammakarzinom; den Modus der Chemotherapie haben Mende und Meuret 1984 (57) beschrieben. Bei 10 der 11 Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde eine systemische zytostatische Therapie durchgeführt, meist nach dem ACO-Schema (d.h. mit Adriblastin, Endoxan und Vincristin). Die 3 Patienten mit malignen Lymphomen unter Befall auch des ZNS wurden einer intensiven multifaktoriellen Chemotherapie unterzogen.

d) Begleittherapie während der Strahlenbehandlung

Um der Entwicklung eines Hirnödems während der Strahlenbehandlung vorzubeugen, wurde regelmäßig Cortison verabreicht, meist in Form von Fortecortin oral, beginnend mit einer Tagesdosis von 16 mg, welche konsekutiv erniedrigt wurde, so daß die Ödemprophylaxe nach insgesamt etwa 40 Tagen beendet war. Zugleich erfolgte die medikamentöse Krampfprophylaxe. Im Bedarfsfall wurde zur Mobilisation eine intensive Krankengymnastik vorgenommen.

3. Rekonstruktion der Krankengeschichten

Die Eruierung der jeweiligen Krankheitsverläufe erfolgte anhand der Informationen, die in den Krankenakten der Archive des St.-Elisabethen- und des St.-Nikolaus-Krankenhauses in Ravensburg dokumentiert sind. Darüber hinaus wurden bei Informationslücken die behandelnden niedergelassenen Kollegen befragt und Berichte über auswärtige Krankenhausaufenthalte einbezogen. Die so ermittelten Informationen stellten das Ausgangsmaterial dar für die Rekonstruktion der jeweiligen Krankengeschichten und deren schematische Darstellung. In dieser Darstellung kommen das Allgemeinbefinden des Patienten, dessen neurofunktionaler Status und der psychische Befund als Ausdruck des cerebralen Tumorleidens zur Geltung. Es wurde versucht, die so bei jedem Patienten ermittelte Krankheitssymptomatik folgendermaßen in drei Schweregrade einzuteilen:

Stadium I : Geringfügige neurofunktionale Störungen (diskrete Störung motorischer Funktionen, z.B. leichte Gangunsicherheit, leichte Dysgraphie oder Dysphasie; gelegentliche, leichte Kopfschmerzen) oder Beschwerdefreiheit

Stadium II : Schwerwiegende neurofunktionale Ausfälle (z.B. ausgeprägtes organisches Psychosyndrom, Paresen, Alexie, Aphasie, Agraphie, Blindheit, ausgeprägte Ataxie), starke und häufige Kopfschmerzen, häufige Krampfanfälle

Stadium III: Bewußtseinseintrübung (Desorientiertheit, Somnolenz, Koma), schwere Wesensveränderung, massive Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes

In den Schemata des Anhangs dieser Studie sind die individuellen Krankheitsverläufe, ausgehend von der prätherapeutischen Phase bis hin zum Ende des Beobachtungszeitraumes bzw. bis zum Tod symbolisch dargestellt. Die Darstellungsweise wurde in modifizierter Form von Keim, 1981 (40) übernommen.

Die Bewertung des palliativen Charakters der Strahlentherapie im Hinblick auf den neurofunktionalen Status und den psychischen Befund erfolgte je nach Tumorart unterschiedlich: Bei den Glioblastomen wird dann von einer wirksamen Palliation der Krankheitssymptomatik gesprochen, wenn mindestens 4 Monate nach der Operation mit nachfolgender Bestrahlung im Vergleich zum prätherapeutischen Befund entweder eine Besserung des neurofunktionalen Status um eine Bewertungsstufe oder ein zu diesem Zeitpunkt anhaltendes Verbleiben im Stadium I zu verzeichnen war. Grundgedanke dieser Bestimmung ist, daß die postoperative Strahlentherapie den postoperativ erreichten Status noch verbessern oder über eine gewisse Zeit hin stabilisieren kann.
Bei den Patienten mit Hirnmetastasen wird dann von einem palliativen Effekt der Therapie ausgegangen, wenn mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie eine Besserung des neurofunktionalen Status um wenigstens eine Stufe oder ein anhaltendes Verbleiben im Stadium I beobachtet wurde.
Im Falle von weniger malignen Hirntumoren ist es aufgrund der verschiedenen individuellen Krankheitsverläufe schwer, ein einheitliches Kriterium des palliativen Effektes der Strahlentherapie zu finden. Deshalb sei hier auf die symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe hingewiesen (Anhang S.58/59)
Es sollte nicht unerwähnt bleiben, daß in dieser retrospektiven Studie ein "reiner" Effekt der Strahlentherapie nicht immer evaluiert werden kann, weil mitunter gleichzeitig zusätzliche spezifische Maßnahmen der Tumorbekämpfung durchgeführt wurden. Außerdem mögen auch unspezifische therapeutische Anstrengungen den Krankheitsverlauf beeinflußt haben.
Die medianen Überlebenszeiten wurden gemäß der von Kaplan und Maier entwickelten und bei Berchtold, 1981 (5) referierten Methode bestimmt. Ausgangszeitpunkt war dabei entweder das Datum der Operation oder, wenn nicht operiert worden war, der Beginn der Chemo- oder Strahlentherapie.

## III. ERGEBNISSE

### 1. Glioblastome

Wie Abbildung I (siehe Anhang S.50) zeigt, betrug die mediane Überlebenszeit bei den 50 Patienten mit Glioblastomen 59 Wochen. Folgende Tabelle stellt die Überlebensraten in Abhängigkeit von verschiedenen Merkmalen des Patientenkollektivs dar.

Tab.7: Überlebensraten von Patienten mit Glioblastomen beim Gesamtkollektiv sowie in Abhängigkeit von verschiedenen Merkmalen des Kollektivs (N= Patientenzahl; J= Jahre; OP= Operation; RT= Radiotherapie; Angabe der Überlebensraten in %).

| | N | 1/2 J % | 1 J % | 2 J % | 3 J % |
|---|---|---|---|---|---|
| Gesamtkollektiv | 50 | 94 | 56 | 13 | 4 |
| Männer | 31 | 94 | 48 | 14 | 7 |
| Frauen | 19 | 94 | 71 | 12 | - |
| unter 30 Jahre | 4 | 100 | 25 | 25 | 25 |
| 31-50 Jahre | 18 | 100 | 63 | 19 | 6 |
| über 50 Jahre | 28 | 89 | 58 | 8 | - |
| Grad III-IV | 22 | 95 | 74 | 16 | 11 |
| Grad IV | 28 | 93 | 44 | 11 | - |
| RT-Teilhirn | 19 | 100 | 68 | 16 | 5 |
| RT-Ganzhirn | 31 | 90 | 52 | 11 | 4 |
| "Total"-OP | 35 | 94 | 58 | 19 | 6 |
| Subtotale OP | 13 | 100 | 69 | - | - |
| Linke Hemisphäre | 20 | 95 | 72 | 11 | 5 |
| Rechte Hemisphäre | 28 | 96 | 46 | 15 | 4 |

In Tab.7 wurden die 4 Patienten, die im beobachteten Zeitraum lebend aus der Studie ausgeschieden sind, jeweils nach dem Zeitpunkt ihres Ausscheidens vom jeweiligen Kollektiv abgezogen.
Aus der Tabelle geht hervor, daß das Geschlecht und die

Seitenlokalisation die Überlebensraten nicht signifikant beeinflußten. Auch ergibt sich für die Patienten, bei denen das gesamte Gehirn bestrahlt wurde, im Vergleich mit denen, bei welchen eine Teilhirnbestrahlung erfolgte, statistisch gesehen kein Vorteil. Tendenziell günstigere Überlebensraten weist der Tumorgrad III-IV gegenüber dem Grad IV auf. Ähnliches gilt für Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren. Bei allen Patienten, die 2 oder 3 Jahre überlebten, war eine Operation vorgenommen worden, bei welcher der Tumor "makroskopisch in toto" entfernt worden war.
Eine Befundbesserung (siehe Bestimmung S.16) war bei 31 von 49 Patienten, bei denen diese Frage beantwortet werden konnte, zu verzeichnen. Dies macht 63 Prozent aus.
Eine zweite Bestrahlungsserie nach einem Rezidiv wurde bei 6 Patienten vorgenommen, dreimal nach Reoperation. Bei 2 von letzteren Patienten war daraufhin eine mehrmonatige Befundbesserung zu verzeichnen.
Schema I des Anhangs (S.56) stellt die individuellen Krankheitsverläufe symbolisch dar, die diversen therapeutischen Modalitäten in ihrer zeitlichen Abfolge miteinschließend.

2. Astrozytome Grad I bis III

Bei einem Gesamtkollektiv von 22 Patienten ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 2,5 Jahren (siehe Abbildung II im Anhang S.51). Dieser Wert ist aber nicht sehr repräsentativ, wie aus Tab.8 zu entnehmen ist(siehe S.19). In dieser Tabelle zeigen sich erheblich höhere Überlebensraten bei den Patienten, bei denen der Tumor operativ makroskopisch total entfernt wurde, als bei denjenigen, bei welchen nur eine partielle operative Tumorentfernung möglich war. Zudem schneiden die Grade I und II tendenziell besser ab als Grad III. Diese Tendenz wird dadurch verstärkt, daß bei den Langzeitüberlebern des Grades III die meisten histologisch als Grad II-III

eingestuft waren (siehe Schema II im Anhang S.58).

Tab.8: Überlebensraten von Patienten mit Astrozytomen beim Gesamtkollektiv sowie in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad und von der Radikalität der Operation(OP= Operation; N= Patientenzahl; J= Jahre; a= Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt Überlebenden; b= jeweiliges Kollektiv abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt lebend aus der Studie Ausgeschiedenen; in Klammern ist die prozentuale Überlebensrate angegeben).

| | N | 1 J a/b (%) | 2 J a/b (%) | 3 J a/b (%) | 5 J a/b (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gesamtkollektiv | 22 | 16/22(73) | 12/20(60) | 8/19(42) | 4/17(24) |
| Grade I und II | 11 | 7/11(64) | 5/9 (56) | 5/9 (56) | 2/9 (22) |
| Grad III | 11 | 9/11(82) | 5/11(45) | 3/10(30) | 1/7 (14) |
| "Total"-OP | 9 | 8/9 (89) | 6/7 (86) | 5/7 (71) | 3/5 (60) |
| Subtotal-OP | 12 | 8/12(67) | 6/12(50) | 3/11(27) | 1/11 (9) |

Von 5 Patienten, bei denen im Rezidivfall teilweise erneut eine Strahlentherapie vorgenommen wurde, lebte ein Patient unter gleichzeitiger Chemotherapie bei mäßigem neurofunktionalen Status länger als ein Jahr, bis ein zweites Rezidiv operiert wurde. Die restlichen 4 Patienten profitierten nicht von der strahlentherapeutischen Rezidivtherapie.
Schema II des Anhangs (S.58) stellt die individuellen Krankheitsverläufe bei den Astrozytomträgern symbolisch dar.

3. Oligodendrogliome Grad II und III

Bei insgesamt 15 Patienten mit Oligodendrogliomen ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 4,3 Jahren (siehe Abbildung III im Anhang S.52). Auch hier zeigt sich -wenn auch bei sehr kleinen Fallzahlen- für die Tumoren des Grades II und nach Totaloperation tendenziell ein besseres

Abschneiden als bei den entsprechenden Vergleichsgruppen. Dies geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tab.9: Überlebensraten von Patienten mit Oligodendrogliomen beim Gesamtkollektiv sowie in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad und von der Radikalität der Operation (Legende siehe Tab.8).

| | N | 1 J a/b (%) | 2 J a/b (%) | 3 J a/b (%) | 5 J a/b (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gesamtkollektiv | 15 | 13/15(87) | 9/13(69) | 7/13(54) | 4/13(31) |
| Grad II | 8 | 7/8 (88) | 5/7 (71) | 5/7 (71) | 3/7 (43) |
| Grad III | 7 | 5/7 (71) | 4/6 (67) | 2/6 (33) | 1/6 (17) |
| "Total"-OP | 5 | 4/5 (80) | 3/4 (75) | 2/4 (50) | 2/4 (50) |
| Subtotal-OP | 10 | 8/10(80) | 6/9 (67) | 5/9 (56) | 2/9 (22) |

Durch alleinige Strahlentherapie konnte im Rezidivfall bei einem Patienten, bei dem ein Oligodendrogliom des Grades II operiert worden war, zweimal hintereinander eine jeweils mehrmonatige klinische Remission erzielt werden, wobei auch hirnszintigraphisch nach der Strahlentherapie jeweils eine Rückbildung der Aktivitätsanreicherung registriert wurde. Bei zwei weiteren Patienten wurde nach Bestrahlung computertomographisch eine Tumormassenverkleinerung festgestellt. Es handelte sich dabei im einen Fall um einen Zustand nach subtotaler operativer Tumorentfernung eines Mischglioms Grad II, im anderen Fall um einen Zustand nach subtotaler operativer Entfernung eines Rezidivtumors des Grades II-III. Auch bei diesen zwei Patienten war es nach der Bestrahlung vorübergehend zu einer Besserung des neurofunktionalen Status gekommen.
Ein anderer Patient, bei dem ein Oligodendrogliom des Grades II-III subtotal operiert sowie eine ergänzende Strahlen- und Chemotherapie (11 Zyklen BCNU) vorgenommen worden war, lebt am Ende des Beobachtungszeitraumes, nämlich 55 Monate nach der Operation, ohne Rezidivanhalt bei konstant bleibendem leidlichen neurofunktionalen Status (diskrete

Dysphasie und seltene fokale Krampfanfälle).
Schema III des Anhangs (S.59) stellt die individuellen Krankheitsverläufe bei den Oligodendrogliomtragern symbolisch dar.

4. Medulloblastome

Unter den 6 Medulloblastompatienten waren 5 Kinder. Von diesen lebt ein Kind am Ende des Beobachtungszeitraumes, nämlich 5 Jahre nach dem operativen Eingriff, in mäßigem neurofunktionalem Zustand und bei reduziertem Allgemeinbefinden (Ataxie, Amimie, allgemeine Verlangsamung, eingeschränkter Allgemeinzustand). Bei einem weiteren Patienten kam es, nachdem er nach der Operation 7 Jahre in gutem neurofunktionalen Status und Allgemeinzustand verbracht hatte, zu einer Rezidivierung, welche auch durch zwei Rezidivoperationen und erneute chemotherapeutische Maßnahmen nicht mehr aufzuhalten war, so daß er nach insgesamt 9,3 Jahren im Alter von 17 Jahren verstarb. Von den 3 weiteren Kindern waren zwei an den Folgen des Rezidivs bzw. des unaufhaltsamen regionalen Tumorwachstums nach einem halben Jahr gestorben, ein weiteres nach 1 1/2 Jahren. Die erwachsene Patientin verstarb 3,6 Jahre nach Diagnosestellung an einem Rezidiv.
Schema IV des Anhangs (S.60) zeigt die individuellen Krankheitsverläufe bei den Medulloblastompatienten symbolisch, unterschiedliche Therapiemodalitäten miteinschließend.

5. Primäre maligne Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS

Die Diagnose eines primären malignen Non-Hodgkin-Lymphoms des ZNS war bei 6 Patienten aufgrund histologischer Untersuchung des Tumorgewebes gestellt worden, bei einer Patientin anhand der Liquorzytologie. Während bei 6 Patienten keine Evidenz für eine Tumormanifestation außerhalb des ZNS vorlag, stellt ein Patient insofern einen Sonderfall dar, als bei ihm 14 Jahre vor dem Auftreten des cerebralen Tumors ein Reticulumzellsarkom am rechten Oberkie-

fer operativ und strahlentherapeutisch behandelt worden war. Aufgrund des langen Zeitraumes, welcher zwischen den beiden Tumormanifestationen lag, sowie angesichts dessen, daß es nach mehr als zwei Jahren nach Behandlung des cerebralen Tumors zu einer ausschließlich cerebralen Rezidivierung kam, wurde auch bei diesem Patienten ein primäres malignes Non-Hodgkin-Lymphom des ZNS angenommen.
Die Strahlentherapie erfolgte bei 4 Patienten als postoperativ ergänzende Maßnahme. Von diesen 4 Patienten sind 3 verstorben, und zwar 2, 5 und 60 Monate nach der Operation. Der nach 2 Monaten verstorbene Patient befand sich bereits zu Beginn der Strahlentherapie in einem sehr schlechten Allgemeinzustand und starb kurz nach deren Beendigung, ohne daß computertomographisch ein Rezidiv vorlag. Bei dem nach 5 Monaten verstorbenen Patienten war operativ nur eine subtotale Tumorentfernung möglich gewesen, da der Tumor bereits in den Hirnstamm eingebrochen war. Die Strahlentherapie konnte das Dahinsiechen des Patienten nicht mehr aufhalten. Bei der nach 60 Monaten verstorbenen Patientin war die Todesursache nicht mehr zu eruieren. Die vierte Patientin, bei der eine postoperative Strahlentherapie erfolgte, lebt 12 Monate nach der Operation, nämlich am Ende des Beobachtungszeitraumes, mit einem Rezidiv, das chemotherapeutisch mit Methotrexat intrathekal behandelt wurde.
Computertomographisch manifeste cerebrale Tumormassen wurden bei 3 Patienten bestrahlt. In 2 Fällen kam es danach zu einer kompletten Remission. Diese hielt bei einem Patienten 26 Monate an; das dann auftretende Rezidiv war mit Methotrexat intrathekal und Leukovorin kurzfristig unter Kontrolle zu bringen; der Patient starb nach 33 Monaten am zweiten Rezidiv. Bei der anderen Patientin liegt nach intramedullärer Tumormanifestation bei C 5 - C 7 (operiert und nachbestrahlt) eine entsprechende Querschnittssymptomatik vor. Zusätzlich war es zu einer cerebralen Tumormanifestation mit Hirndruckerscheinungen gekommen. Nach operativer Anlegung eines Entlastungsshuntes und Bestrahlung des Gehirns hält am Ende des Beobachtungszeitraumes die Re-

mission 23 Monate an. Auch bei der dritten Patientin mit cerebral manifester Tumormasse kam es durch die Strahlentherapie zu einer kompletten Remission. Es trat jedoch schon wenige Wochen danach eine Meningeosis lymphomatosa auf, welche mit Methotrexat intrathekal chemotherapeutisch zur Remission gebracht wurde (Ende des Beobachtungszeitraumes).
Im Schema V des Anhangs (S.61) sind die individuellen Krankheitsverläufe der Patienten mit primärem malignem Non-Hodgkin-Lymphom symbolisch dargestellt.

6. Weitere primäre Hirntumoren

Zu den weiteren primären Hirntumoren gehören 2 maligne Meningeome, 1 Pineozytom, 2 Ependymome sowie 1 Sarkom. Die symbolische Darstellung der jeweiligen Krankheitsverläufe zeigt Schema VI des Anhangs (S.62).
Bei einem der beiden Meningeomträger kam es nach interstitieller und perkutaner Strahlentherapie eines operativ subtotal entfernten Rezidivs, welches im Gegensatz zum Ersttumor Zeichen der Malignität aufwies, klinisch zur Rückbildung einer spastischen armbetonten Parese sowie einer Aphasie. 6 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie verschlechterte sich der Zustand der Patientin, und nach weiteren 5 Monaten wurde ein zweites Rezidiv ermittelt, an welchem die Patientin bald verstarb.
Bei dem anderen Meningeomträger, einem 23-jährigen Patienten, war das außerordentlich aggressive Wachstum eines malignen Hämangioperizytoms, ausgehend von den Meningen, in den linken Temporallappen einwuchernd sowie den linken Keilbeinflügel destruierend und in Nasennebenhöhlen und Orbita einbrechend, weder durch operative noch durch strahlentherapeutische Maßnahmen wirksam aufzuhalten, so daß der Patient 5 Monate nach Diagnosestellung verstarb.
Zwei Jahre, nachdem bei einer 25-jährigen Patientin ein Pineozytom - computertomographisch diagnostiziert - nach operativer Hirndruckentlastung strahlentherapeutisch be-

handelt worden war, ist diese Patientin bei neurologisch und psychisch unauffälligem Status in ihre türkische Heimat zurückgekehrt. Computertomographisch war der Tumor zu diesem Zeitpunkt unverändert nachweisbar.
Bei einem 2 1/2-jährigen Ependymomträger (Grad I) konnte der infratentoriell gelegene Hirntumor, welcher den Hirnstamm miteinbezog, operativ nur subtotal entfernt werden. Trotz der postoperativen Strahlentherapie, welche neben der Tumorregion die Liquorräume des ZNS mit einschloß, kam es nach 2 4/12 Jahren zu einem ausgedehnten Lokalrezidiv, welches therapeutisch als unbeeinflußbar angesehen werden mußte. Aufgrund des klinischen Verlaufs wurde eine histologische Entdifferenzierung angenommen.
Bei einem 8-jährigen Patienten war ein Großhirnependymom (Grad III) operativ makroskopisch total entfernt worden; eine Strahlentherapie der Tumorregion wurde angeschlossen. Bei Beschwerdefreiheit wurde 2 Jahre nach der Operation ein Rezidiv computertomographisch routinemäßig ermittelt und erneut operativ entfernt (Ende des Beobachtungszeitraumes).
Eine 34-jährige Sarkomträgerin bekam 1 Jahr nach operativ makroskopisch totaler Tumorentfernung mit nachfolgender Bestrahlung ein Rezidiv, welches durch eine zweite Bestrahlungsserie nicht mehr zur Rückbildung gebracht werden konnte.

## 7. Hirnmetastasen

Da bei den 46 Patienten mit Hirnmetastasen oft eine multimodale Therapie durchgeführt wurde, sind in Tab.10 die therapeutischen Maßnahmen numerisch zusammengestellt, welche nach der Diagnose "Hirnmetastasierung" bei den verschiedenen Tumorarten vorgenommen wurden.
Bei allen 46 in Tab.10 (siehe S.25) aufgeführten Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 22 Wochen (siehe Abbildung IV des Anhangs S.53).

Tab.10: Numerische Zusammenstellung der therapeutischen Maßnahmen bei Hirnmetastasen je nach Primärtumor (R= Radiotherapie; C= Chemotherapie; O= Operation; BC= Bronchialkarzinom; CA= Karzinom).

| | N | R | O+R | C+R | O+C+R |
|---|---|---|---|---|---|
| Kleinzelliges BC | 11 | 3 | - | 7 | 1 |
| Nicht-kleinzelliges BC | 1o | 5 | 5 | - | - |
| Mamma-CA | 11 | 1 | 1 | 6 | 3 |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 3 | - | - | 3 | - |
| Unbekannter Primärtumor | 4 | - | 4 | - | - |
| Übrige Primärtumoren | 7 | 1 | 3 | 2 | 1 |
| Gesamt | 46 | 10 | 13 | 18 | 5 |

Tab.11 zeigt die Überlebensraten beim Gesamtkollektiv sowie in Abhängigkeit davon, ob eine operative Tumorentfernung durchgeführt worden war, und im Hinblick auf unterschiedliche Primärtumoren. Dabei zeigen sich deutliche Unterschiede zugunsten der operierten Patienten und der Mammakarzinomträgerinnen. Am ungünstigsten war die Überlebensrate bei den Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Tab.11: Überlebensraten von Patienten mit Hirnmetastasen beim Gesamtkollektiv sowie in Abhängigkeit von der Therapiemodalität "operative Tumorentfernung" und im Hinblick auf unterschiedliche Primärtumoren (BC= Bronchialkarzinom; im übrigen siehe Legende zu Tab.8 S. 19).

| | N | 1/2 J a/b (%) | 1 J a/b (%) | 2 J a/b (%) |
|---|---|---|---|---|
| Gesamtkollektiv | 46 | 18/46(39) | 10/44(23) | 6/43(14) |
| Operation | 18 | 10/18(56) | 6/16(38) | 4/16(25) |
| Keine Operation | 28 | 8/28(29) | 4/28(14) | 2/27 (7) |
| Mammakarzinom | 11 | 7/11(64) | 7/11(64) | 4/10(40) |
| Nicht-kleinzell. BC | 10 | 3/10(30) | 2/10(20) | 1/10(10) |
| Kleinzelliges BC | 11 | 2/11(18) | - | - |

Nach dem auf S.16 dieser Studie angeführten Kriterium palliativer Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Hirnmetastasen war bei 20 von 46 Patienten, d.h. bei 43 Prozent, mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie eine Befundbesserung zu verzeichnen, wobei der strahlentherapeutischen Behandlung in 14 Fällen unmittelbar eine Operation vorausgegangen und 15mal gleichzeitig mit ihr eine Chemotherapie erfolgt war.
Im Hinblick auf Primärtumoren ergibt sich bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen in 4 von 11 Fällen eine Befundbesserung, bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen in 4 von 10 Fällen und bei den Mammakarzinomen bei 7 von 11 Patientinnen.
Bei den Mammakarzinomträgerinnen war, wenn die internistisch-onkologische Betreuung im St.-Elisabethen-Krankenhaus Ravensburg erfolgte, die Strahlentherapie als Rezidivtherapie eingesetzt worden, nachdem zuvor bereits chemotherapeutisch auch durch nicht-liquorgängige Substanzen cerebrale Remissionen erreicht worden waren. Nach dieser Behandlungsstrategie starben 2 Patientinnen erst 50 Monate nach der Diagnosestellung. Eine Darstellung der Gesamtergebnisse dieses Behandlungskonzepts findet sich bei Mende und Meuret, 1984 (57).
Das Schema VII des Anhangs (S.63) zeigt symbolisch die individuellen Krankheitsverläufe einschließlich der jeweils durchgeführten therapeutischen Maßnahmen.
Abschließend sei noch auf einen Einzelfall eingegangen: Bei einer Patientin war 1972 eine cerebrale Solitärmetastase operativ makroskopisch in toto entfernt worden. Die Histologie "Karzinommetastase" wurde auf Anfrage hin 1985 vom Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen nach Durchmusterung des alten Präparates bestätigt. Im Anschluß an die Operation war eine Bestrahlung der Tumorregion vorgenommen worden. Die Patientin lebt am Ende des Beobachtungszeitraumes 12,4 Jahre nach Diagnosestellung, ohne daß jemals ein Primärtumor in Erscheinung getreten

ist. Es besteht bei ihr eine rechtseitige Halbseitenschwäche bei erhaltener Gehfähigkeit, und sie leidet an einem residualen hirnorganischen Anfallsleiden. Craniale Computertomographien, zuletzt 1985 durchgeführt, ergaben stets eine komplette Remission.

## IV. DISKUSSION

### 1. Zum Glioblastom

Angesichts dessen, daß trotz zahlreicher neuer therapeutischer Versuche die 5-Jahresüberlebensrate bei Glioblastomträgern praktisch bei 0 Prozent liegt -von wenigen Ausnahmen abgesehen- , gilt auch für die gegenwärtigen therapeutischen Anstrengungen, was Kennedy vor über 50 Jahren sagte: "... that there is need also of a formidable optimism for the dice of the gods are loaded." (38) Damit soll den zwischenzeitlich erreichten Fortschritten in Diagnostik und Therapie keineswegs das Wort geredet werden. Es sei damit aber der faktische Hintergrund in Erinnerung gerufen, vor dem sich auch die gegenwärtige Diskussion abspielt.

#### a) Zur Palliation im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik

Ob der therapeutisch erreichbare Gewinn an Überlebenszeit dem Glioblastomträger überhaupt zugute kommt, blieb offenbar längere Zeit umstritten, was sich beispielsweise daran zeigt, daß Taveras, 1962 (89) bereits im Titel seiner Arbeit über Operation und Strahlentherapie des Glioblastoms die Zweckdienlichkeit dieser spezifischen therapeutischen Maßnahmen in Frage stellte. Die Frage nach der Verfassung, in welcher der Patient die durch die Therapie gewonnene Zeit leben kann oder unter Umständen auch muß, ist beim Glioblastom mehr als bei klinisch weniger malignen Tumoren eine Frage, die in die Entscheidung "spezifische Therapie oder nur unspezifische Maßnahmen" eingeht. Die Antworten auf diese Frage sind immer subjektiv, schon deshalb, weil sie die Subjektivität des Patienten berücksich-

tigen müssen. Deshalb sind sie aber schwer evaluierbar oder auf ein gemeinsames und dadurch verbindliches Maß zu bringen. Im "Handbook for reporting results of cancer treatment", 1979 (98) der WHO wird zur Beurteilung des subjektiven Ansprechens auf die Therapie ein graduierter "Performance status" vorgeschlagen, welcher in seinen Kriterien in etwa mit dem "Karnofsky-Schema" vergleichbar ist. Fraglich ist aber, ob für einen Patienten mit der dürftigen Prognose eines Glioblastoms etwa die Rückkehr zu den normalen Lebensaktivitäten - so als ob die Krankheit nach der Therapie nicht mehr wäre- ein zuverlässiges Maß des Behandlungserfolges ist. Auch Grote und Nahser, 1984 (26, S. 205) finden das Karnofsky-Schema zur Beurteilung des Lebenswertes insbesondere bei neurologischen Defiziten nicht ausreichend. Ähnlich skeptisch äußert sich hierzu auch Potthoff, 1981 b (66, S.83f). Bei letzterem und Schreml, 1981 a (65,S.92) wird als oberste Leitlinie in der Behandlung maligner Hirntumoren der Versuch angegeben, "den Patienten als eine intakte Persönlichkeit ohne depravierende neurologische Funktionseinbußen über möglichst lange Zeit zu erhalten". Im übrigen ergab sich bei Borgelt et al., 1980 (11, S. 6), wenn auch in Bezug auf Hirnmetastasenträger, daß eine Besserung des neurofunktionalen Status in einem hohen Maß mit der Besserung des "general performance status" korrelierte, so daß es auch von daher sinnvoll sein dürfte, den neurofunktionalen Status und den psychischen Befund zur Beschreibung des Krankheitsverlaufes heranzuziehen, wie es in der vorliegenden Studie versucht wurde (vgl. dazu auch Seiler, 1982 (82) S. 18f). Hierbei hat sich ergeben, daß etwa 2/3 der Patienten mit einem Glioblastom über zumindest 2 Monate nach Ende der Therapie in einem guten oder zumindest leidlichen neurofunktionalen Status waren. Mit diesem Ergebnis kann freilich nicht der Anspruch verbunden werden, eine befriedigende Aussage auch über die Befindlichkeit des Patienten zu machen. Hierzu ist das retrospektiv vorlie-

gende Informationsmaterial zu wenig einheitlich. Die Diskussion dieses Themas sei deshalb hier nicht abgeschlossen ohne den Hinweis auf eine Studie, in der neben der Fahndung nach neurologischen, neuropsychologischen, radiologischen und neurophysiologischen Therapieeffekten bei malignen Hirntumoren auch die systematische Befragung des Patienten und seiner Angehörigen nach seiner Befindlichkeit eine Rolle spielt (Jörg et al., 1983 (39)).

b) Zur Palliation im Hinblick auf Lebensverlängerung

Der gegenüber der alleinigen Operation lebensverlängernde Effekt der zusätzlichen Strahlentherapie ist bei den Glioblastomträgern oftmals aufgewiesen worden (vgl. 7, 8, 13, 35, 38, 42, 47, 85, 89, 90 und 92). Diese Aussage wurde auch durch die randomisierte Studie von Andersen, 1978 (1, S. 483) bestätigt, gemäß der sich bei den bestrahlten Patienten eine 6-Monatsüberlebensrate von 64 Prozent und eine 1-Jahresüberlebensrate von 19 Prozent ergaben gegenüber 28 Prozent und 0 Prozent beim Vergleichskollektiv. Bei Walker et al., 1978 (93, S. 340f) ergab eine prospektive, randomisierte Studie nach zusätzlicher Bestrahlung eine Erhöhung der medianen Überlebenszeit von 14 auf 36 Wochen. Auch finden sich unter den wenigen Langzeitüberlebern (mindestens 2 Jahre) keine unter den nur operierten Patienten.

c) Strahlentherapeutische Modalitäten

Wenn auch bei den in dieser Studie betrachteten Glioblastomträgern bei konventioneller Fraktionierung jeweils insgesamt 60-65 Gy Herddosis appliziert wurden, sei dennoch im folgenden auf einige Möglichkeiten bzw. Modifikationen der Strahlentherapie eingegangen.

aa) Gesamtherddosen bei konventioneller Fraktionierung

Bei Walker et al., 1979 (94, S. 1729) stieg die mediane Überlebenszeit nach applizierten Gesamtherddosen von 50, 55 und 60 Gy von 28 über 36 auf 42 Wochen an. Anders ausgedrückt betrug gegenüber nur operierten Patienten der

Gewinn an Überlebenszeit das 1,6fache bei der niedrigsten Dosis und das 2- bzw. 2,3fache bei den höheren Dosen. Auch mit noch höheren Gesamtherddosen (bis zu 80 Gy) konnte jedoch keine Tumorsterilisation erreicht werden (vgl. Salazar et al., 1979 (73)). Zwar stieg auch hier die mediane Überlebenszeit nochmals an, aber bei den Grad-IV-Gliomen war nach 2 Jahren zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied mehr feststellbar. Wenn auch diese hohen Dosen relativ gut toleriert wurden, kommen die Autoren dennoch zu der Auffassung, daß der durch sie erreichte kleine Gewinn an zusätzlicher Überlebenszeit mögliche Strahlenfolgen der hohen Gesamtherddosis nicht überwiegt.

bb) Ganzhirnbestrahlung und Bestrahlung lediglich der Tumorregion

Wenn auch die Vergleichsgruppen in der vorliegenden Studie nicht randomisiert sind, so ergab sich hier nach Ganzhirnbestrahlung zumindest kein Vorteil gegenüber der Teilhirnbestrahlung, welcher sich gegenüber anderen unkontrollierten Faktoren statistisch durchgesetzt hätte (vgl. Tab.7, S.17). Bei Salazar et al., 1976 (71) findet sich nach Ganzhirnbestrahlung ein deutlich besseres Abschneiden gegenüber der Teilhirnbestrahlung. Aus dieser Studie geht aber nicht die zahlenmäßige Verteilung der Tumorgrade III und IV bei den Vergleichskollektiven hervor, so daß denkbar wäre, daß sich bei den Ganzhirnbestrahlten relativ mehr Grad-III-Tumoren befanden, welche bei den Autoren eine deutlich bessere Prognose haben als die Grad-IV-Tumoren. Auch nach Lokalbestrahlung wurde in einer anderen Studie bei Grad-IV-Gliomträgern eine vergleichsweise gute mediane Überlebenszeit von 12 Monaten erreicht (siehe Schryver et al., 1976 (79, S.715)).
Seiler, 1982 (82, S.53 und S.89) führt folgende Gründe an, die einen derzeit fehlenden prospektiven, randomisierten Vergleich der Ganzhirnbestrahlung mit der Lokalbestrahlung nach dem computertomographischen Befund wünschenswert erscheinen lassen:

- Das Konzept der Ganzhirnbestrahlung stammt aus der Zeit vor der Computertomographie, teilweise auf der Annahme beruhend, daß die Tumorausdehnung neuroradiologisch nicht genau erfaßt werden könne.
- Die Computertomographie kann heute die Tumorausdehnung in einem hohen Maße exakt erfassen.
- Multizentrische Tumoren sind selten und im Computertomogramm nachweisbar.
- Sektionen weisen fast immer das lokale Rezidiv als Todesursache nach, so daß die mögliche intracerebrale Ausbreitung des Tumors keinen Einfluß auf die Überlebenszeit dieser Patienten nahm (vgl. auch Bloom, 1982 (8, S.1085)).

cc) Von der konventionellen Fraktionierung abweichende Fraktionierungsschemata

Ausgehend von strahlenbiologischen Untersuchungen und Überlegungen hat man erhofft, durch eine Änderung des täglichen Fraktionierungsschemas eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses zu erreichen. Bei Shin et al., 1983 (87) wurden in 3 täglichen Sitzungen mit einem Zeitintervall von jeweils 3 - 3,5 Stunden 3mal 0,9 Gy appliziert. Auf diese Weise wurden in 3 Wochen insgesamt 40 Gy auf das ganze Gehirn verabreicht; daran anschließend wurden über ein verkleinertes Feld in 5 Tagen weitere 10 Gy auf die Tumorregion gegeben. Bei den so behandelten Patienten ergab sich nach einem halben Jahr bzw. nach einem Jahr ein geringer Vorteil gegenüber den konventionell bestrahlten Patienten. Die oben genannten Autoren führen jedoch selber an, daß dieser Vorteil auch durch das relativ jüngere Alter der Patienten, welche der Superfraktionierung unterzogen wurden, bedingt sein könnte. Auch Bamberg et al., 1984 (4) und Krauseneck, 1984 (45) beurteilen diese Behandlungsweise eher skeptisch.
Angesichts der durchwegs mehr oder weniger enttäuschenden Ergebnisse zahlreicher Versuche, die Behandlungsergebnisse beim Glioblastom durch therapeutische Modifikationen zu verbessern, wurde der Versuch unternommen, we-

nigstens durch Verkürzung der Behandlungsdauer dem Patienten einen Gewinn an therapiefreier Überlebenszeit zu verschaffen (vgl. Hinkelbein et al., 1984 (32)). Bereits Kristiansen et al., 1981 (47, S. 650f) hatten darauf hingewiesen, daß durch die lange Dauer der Strahlenbehandlung dem Patienten, der besonders in den ersten Wochen und Monaten nach der Operation von dieser Behandlung profitiere, wertvolle Zeit insbesondere durch die Hospitalisierung verlorengehe. Bei dem von Hinkelbein et al., 1984 (32) berichteten Versuch, die Therapiedauer zu verkürzen, wurden täglich hohe Einzelfraktionen von 3,5 Gy Herddosis appliziert und auf diese Weise Gesamtherddosen bis zu 38,5 Gy verabreicht. Die durchschnittliche Überlebenszeit der so behandelten Patienten betrug 33,5 Wochen. Nach einem halben Jahr waren noch 65,2 Prozent, nach einem Jahr 17 Prozent und nach 2 Jahren 11 Prozent der Patienten am Leben. Die Behandlung wurde nicht schlechter vertragen als bei konventioneller Fraktionierung. Bei einer Behandlungsdauer von etwa 14 Tagen ergibt sich immerhin ein Gewinn an therapiefreier Zeit von etwa 4 Wochen gegenüber der etwa 6-wöchigen Behandlungsdauer bei konventioneller Fraktionierung.

d) Überlebensraten bzw. -zeiten der Glioblastomträger dieser Studie im Vergleich mit einigen Ergebnissen aus der Literatur

Die bei den Glioblastomträgern in dieser Arbeit ermittelte mediane Überlebenszeit und die entsprechenden Überlebensraten sind in Tab.12 (S. 33) mit einigen Angaben aus der Literatur verglichen. Die eigenen Ergebnisse stimmen in etwa mit denjenigen von Schryver, 1976 (79) überein und sind etwas günstiger als die der anderen Autoren. Da die in Ravensburg vorgenommene Strahlentherapie sich nicht wesentlich von derjenigen der anderen Autoren unterschied, ist der genannte Sachverhalt wohl weniger auf sie zurückzuführen. Somit bleiben die in Ravensburg vorgenommene Operationstechnik und die intensive Rezidivtherapie (häu-

fige Rezidivoperationen oft bei noch sehr kleinem Rezidiv und die Rezidivchemotherapie) als Erklärungsgrundlage zu diskutieren.

Tab.12: Eigene Ergebnisse der Überlebenszeiten bzw. -raten bei Glioblastomträgern im Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur (N= Patientenzahl; J= Jahre; med.ÜLZ= mediane Überlebenszeit).

| Autoren | N | Grad | med.ÜLZ (Monate) | 1/2 J % | 1 J % | 2 J % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Andersen 1978 (1) | 36 | IV | 8 | 65 | 19 | 0 |
| Walker et al. 1978 (93) | 68 | IV | 8 | 66 | 24 | 1 |
| Kristiansen et al. 1981 (47) | 35 | III,IV | 10,5 | 80 | 30 | 5 |
| Jellinger et al. 1983 (35) | 27 | IV | 8,4 | 89 | 11 | 0 |
| Schryver et al. 1976 (79) | 27 | IV,III-IV | 12 | | | |
| Eigene | 50 | IV,III-IV | 13,6 | 94 | 56 | 13 |

2. Zum Astrozytom

Einen kurativen Erfolg hat die Therapie von Astrozytomen mit hoher Wahrscheinlichkeit nur bei den Astrozytomen des Kleinhirns, wobei hier in der Regel die alleinige Operation das Therapieziel erreicht. Von ihrem klinischen Verlauf her sind nach Grote und Nahser, 1984 (26, S.200) auch die histologisch benignen Großhirnastrozytome letztendlich als maligne einzustufen.

a) Die Grade I und II

Nach einer großen Sammelstatistik von Wüllenweber et al., 1973 (99) scheinen diejenigen Patienten, welche zusätzlich zur Operation bestrahlt wurden, im Vergleich mit denjenigen, die nur operiert wurden und nicht peri- oder postoperativ verstorben waren, von der Strahlentherapie nicht profitiert zu haben, sofern es sich um Astrozytom-

träger der Grade I und II handelte. Allerdings lag bei der genannten Studie kein einheitliches strahlentherapeutisches Konzept zugrunde, und es wurde vor allem der Faktor des Ausmaßes der Operation bei den Vergleichsgruppen nicht mitberücksichtigt. So läßt auch bei Leibel, 1975 (49) der Vergleich aller nur operativ behandelten Patienten mit allen zusätzlich zur Operation bestrahlten Patienten keinen signifikanten Unterschied in den 5-Jahresüberlebensraten erkennen; es zeigt sich dort jedoch, daß die zusätzliche Bestrahlung nach subtotaler Tumoroperation die 5-Jahresüberlebensrate von 19 auf 46 Prozent ansteigen läßt. Bei diesem Vergleich war kein Hinweis darauf gegeben, daß eine prognostisch günstigere Ausgangssituation die Indikationsstellung zur Strahlentherapie favorisiert hätte. Auch Fazekas, 1977 (19) kam in seiner Studie bei dem Vergleich subtotal operierter Patienten mit solchen, bei denen nach subtotaler Operation eine zusätzliche Bestrahlung durchgeführt wurde, zu ähnlichen Ergebnissen. Hierbei waren die Vergleichskollektive in einer multifaktoriellen Analyse zueinander in Beziehung gesetzt worden, so daß von den bekannten Prognosefaktoren kein unerkannter die eine oder andere Gruppe favorisieren konnte. Ähnliche Überlebensraten wie bei den oben genannten Studien finden sich auch bei Sheline, 1977 (85). Die 10-Jahresüberlebensraten unterscheiden sich allerdings bei den Vergleichsgruppen nicht mehr so deutlich. Dieser Sachverhalt dürfte die Annahme bestätigen, daß bei den niedriger malignen Astrozytomen nach subtotaler operativer Tumorresektion die zusätzliche Strahlentherapie den Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs oft über Jahre hinweg aufschieben kann; es ist aber eher unwahrscheinlich, daß sie die Rezidivierung selbst verhindern kann. Bezüglich der Abhängigkeit des Effektes der Strahlentherapie von der eingestrahlten Gesamtherddosis finden sich in der Literatur nur spärliche Informationen. Bei Uihlein et al., 1966 (92, S. 74) wurde ein Hinweis darauf gegeben, daß eine höhere Gesamtherddosis (weniger oder mehr als

35 Gy) das Behandlungsergebnis verbessert. Üblicherweise geht man davon aus, daß die langsam wachsenden Gliome relativ strahlenunempfindlich sind und man deshalb hohe Gesamtherddosen applizieren muß (um 60 Gy). Bezüglich des bestrahlten Volumens kommt meist die Teilhirnbestrahlung (Tumorvolumen plus Sicherheitszone) zur Anwendung.
Zur Lebensqualität bei den Astrozytomträgern finden sich in der Studie von Glanzmann et al., 1980 (23) quantitativ faßbare Angaben. Danach lagen bei etwa 40 Prozent der zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt - nämlich 2, 5 und 8 Jahre nach Therapie - überlebenden Patienten keine oder nur geringfügige neurologische Symptome vor, und es waren diese Patienten voll arbeitsfähig. Etwa ein gleicher Prozentsatz war teilarbeitsfähig. Bei Leibel et al., 1975 (49) besserte sich die neurologische präoperative Symptomatik in vielen Fällen nach der Therapie, wobei diese Besserung auch dauerhaft anhielt, wenn es nicht zu einer Rezidivierung kam.

b) Grad-III-Astrozytome

Patienten mit Grad-III-Astrozytomen haben eine etwas weniger schlechte Prognose als Grad-IV-Gliomträger, was etwa darin zum Ausdruck kommt, daß bei ihnen 5-Jahresüberlebensraten allererst faßbar werden. Diese betragen 3 Prozent (vgl. 99) bzw. 10 - 25 Prozent (vgl. 8, 21, 42, 49, 73, 85, 92). Nach Seiler, 1982 (82, S.11) haben Intermediärformen (Grad II-III) eine etwas bessere Prognose als die reinen Grad-III-Astrozytome. Auch bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich bei dem einzigen Patienten, der bei den Grad-III-Astrozytomen 5 Jahre überlebte, um eine solche Intermediärform; der Patient lebt 8 Jahre nach der Therapie rezidivfrei.
Das strahlentherapeutische Behandlungskonzept ist bei den Patienten mit Grad-III-Astrozytomen üblicherweise dasselbe wie bei den Glioblastomträgern. Auffällig ist, daß bei Salazar et al., 1979 (73) die Grad-III-Gliomträger im Unterschied zu den Glioblastompatienten nach der Applika-

tion sehr hoher Gesamtherddosen (etwa 80 Gy) einen deutlichen Anstieg der medianen Überlebenszeit aufwiesen. Allerdings ist angesichts der Möglichkeit, daß bei den Grad-III-Astrozytompatienten Langzeitüberleber vorkommen, der Frage erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden, ob diese unter den Folgen einer aggressiven Therapie leiden könnten. Liebermann et al., 1982 (52) wiesen darauf hin, daß unerwünschte Spätefekte nach einer Gesamtherddosis von 80 Gy tiefgreifend und bereits nach einer Gesamtherddosis von 60 Gy beträchtlich sein können.

c) Zu den eigenen Ergebnissen

Angesichts der eigenen kleinen Fallzahlen beim Astrozytom, insbesondere wenn man nach Untergruppen unterscheidet, was - wie die Diskussion gezeigt hat - nötig wäre, wird von einer Diskussion der eigenen Ergebnisse im Sinne eines Literaturvergleichs Abstand genommen.

4. Zum Oligodendrogliom

a) Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie

Ob die postoperative Strahlentherapie bei den selten vorkommenden Oligodendrogliomen die Wahrscheinlichkeit erhöht, signifikant länger zu leben, ist eine Frage, die derzeit offenbar nicht mit Evidenz zu beantworten ist. Studien, die diese Frage zu beantworten suchten, kamen teilweise zu entgegengesetzten Ergebnissen. Darüber hinaus bleibt in Ermangelung einer Randomisierung der jeweils betrachteten Vergleichskollektive die Aussagekraft dieser Studien fragwürdig. So wiesen etwa Reedy et al., 1983 (69) darauf hin, daß in der Studie von Sheline, 1977 (85), die am deutlichsten für den Nutzen der postoperativen Strahlentherapie zu sprechen scheint, bei den nur operierten Patienten (insgesamt 13 Fälle) zwei frühe postoperative Todesfälle miteingeschlossen seien, die das Ergebnis zugunsten der zusätzlich bestrahlten Patienten verfälscht hätten. Nach Reedy et al., 1983 (69)

scheint die zusätzliche Strahlentherapie von keinerlei Nutzen gewesen zu sein. Im Kommentar zu dieser Studie wird aber darauf hingewiesen, daß dort die Anzahl derjenigen Patienten, bei denen der Tumor operativ in toto entfernt wurde, im Studienarm der nur operierten Patienten doppelt so hoch war wie in demjenigen der zusätzlich bestrahlten Patienten und daß zudem die strahlentherapeutisch applizierten Gesamtherddosen zwischen 22 und 65 Gy schwankten.Wahrscheinlich könnte die Streitfrage erst dann gelöst werden, wenn es - sofern dies ethisch vertretbar wäre - gelänge, in einer prospektiven, multizentrischen Langzeitstudie unter randomisierten Ausgangsbedingungen und standardisierter Therapie den Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie zu klären.

b) Behandlungsergebnisse

Die 5-Jahresüberlebensraten bei Oligodendrogliomträgern ohne Berücksichtigung der jeweiligen histopathologischen Wertigkeit und der jeweiligen therapeutischen Modalitäten schwanken nach Operation und Strahlentherapie zwischen 30 und 80 Prozent (vgl. 8, 13, 21, 69, 85). 10-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 25 und 55 Prozent (vgl. 8, 85). Es sei erwähnt, daß bei diesen Studien die peri- und postoperative Mortalität meist nicht berücksichtigt ist. Bei subtotal operierten und zusätzlich bestrahlten Oligodendrogliomträgern des Grades II sowie bei operierten, bestrahlten und chemotherapeutisch behandelten Oligodendrogliompatienten des Grades III wurde eine 4-Jahresüberlebensrate von jeweils etwa 20 Prozent gefunden, wobei hier die peri- und postoperative Mortalität miteinbezogen war (vgl. Grote und Nahser, 1984 (26)).
Bei den 13 Patienten der vorliegenden Studie betrug die 5-Jahresüberlebensrate 31 Prozent.
Hinweise darauf, daß auch Oligodendrogliome im Rahmen der Toleranz des gesunden Hirngewebes strahlensensibel sein können, ergeben sich aus den auf S. 20f berichteten Einzelfällen. Bloom, 1982 (8) berichtete über ähnliche

Beobachtungen und wies darauf hin, daß bei dem derzeitigen Informationsstand eine mögliche Wirkung der Strahlentherapie auf Oligodendrogliome aus der Analyse des subjektiven und objektiven Krankheitsverlaufes von Patienten mit bestrahlten inoperablen bzw. nach der Operation rezidivierenden Tumoren eher eruierbar ist als aufgrund der eingangs erwähnten Studien. Die Frage allerdings, ob durch die Strahlentherapie bei langsam wachsenden Oligodendrogliomen, auch wenn es etwa computertomographisch zu keiner Tumorverkleinerung kam, eine Verzögerung der Wachstumsgeschwindigkeit erreicht wird, ist auch so nicht schlüssig zu klären.

4. Zum Medulloblastom

a) Behandlungsergebnisse

Während nach alleiniger Operation der meist kindlichen Medulloblastomträger nach Potthoff, 1981 (66) eine mediane Überlebenszeit von nur wenigen Monaten zu erwarten ist, und so behandelte Patienten nach Bloom, 1975 (7) und Sheline, 1977 (85) nur vereinzelt mehrere Jahre überlebten, wiesen Erhebungen aus englischen Krebsregistern, in denen alle Medulloblastomträger einer Region erfaßt worden waren, für die Zeit nach Einführung der Hochvoltstrahlentherapie 5-Jahresüberlebensraten von etwa 20 Prozent auf (s. Bloom, 1982 (8)). Wenn die Operationsletalität nicht mitberücksichtigt wurde, wurden nach postoperativer Bestrahlung des ganzen ZNS 5-Jahresüberlebensraten von 30 - 60 Prozent erreicht (vgl. 3, 8, 21, 85, 96 ) sowie 10-Jahresüberlebensraten von 20 - 30 Prozent gefunden (8). Die Verringerung der Operationsletalität auf etwa 10 Prozent bei Potthoff, 1981 (66) bis hin zu 0 Prozent bei Arnold et al., 1978 (2) eröffnet für mehr Kinder die Chance, durch die postoperative Zusatztherapie längere Zeit zu überleben und vielleicht sogar geheilt zu werden. Allerdings ist einschränkend zu sagen, daß die 5-Jahresüberlebensrate kein sehr zuverlässiger Pa-

rameter für die Langzeitprognose der kindlichen Medulloblastomträger zu sein scheint, worauf Havers et al., 1984 (28) und Neidhardt, 1985 (61) hingewiesen haben. Bloom, 1982 (8) und andere Autoren haben gefunden, daß die sogenannte Collin's-Regel über den Zeitraum des Rezidivrisikos bei embryonalen Tumoren auch bei Medulloblastomträgern anwendbar war, von wenigen Ausnahmen abgesehen. Nach dieser Regel endet die Periode des Rezidivrisikos dann, wenn ein Patient nach der Therapie so lange rezidivfrei bleibt, wie er zum Zeitpunkt der Therapie alt war, plus 9 Monate. So bekam auch einer der in der vorliegenden Studie vorgestellten Patienten, nachdem bei ihm im 8. Lebensjahr der Tumor aufgetreten und behandelt worden war, nach 7 1/2 Jahren ein Rezidiv. Zwei Rezidivoperationen und chemotherapeutische Maßnahmen konnten nicht verhindern, daß er im Alter von 17 Jahren an dem nicht mehr beherrschbaren dritten Rezidiv verstarb.

b) Einige Aspekte zur Strahlen- und Chemotherapie

Die Bemühungen um eine optimierte Bestrahlungstechnik beim Medulloblastom richten sich insbesondere darauf, im gesamten ZNS eine möglichst homogene Dosisverteilung zu erreichen, möglichst exakt reproduzierbare Einstelltechniken zu entwickeln, kritische Organe so wenig wie möglich zu belasten und mit der Bestrahlung möglichst früh nach der Operation zu beginnen. Auf die Liquorräume werden insgesamt 30 - 40 Gy appliziert. Die hintere Schädelgrube wird meist zusätzlich bestrahlt, wobei in dieser Region 50 - 55 Gy Gesamtherddosis angestrebt werden (vgl. 3, 80, 96).
Ob sich durch die adjuvante Chemotherapie Verbesserungen der Heilungsraten erreichen lassen, ist nach Neidhardt, 1985 (61) zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eindeutig beantwortbar, wenngleich sich durch sie insbesondere bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko deutliche Verlängerungen der medianen Überlebenszeiten erreichen lassen. Gegenwärtig wird im Rahmen einer multizentrischen, prospek-

tiven Studie geprüft, ob es, wie bei anderen embryonalen Tumoren, auch beim Medulloblastom günstig ist, zwischen Operation und Strahlentherapie eine kurz dauernde, intensive Chemotherapie einzuschalten, bei gleichzeitiger Reduzierung der Bestrahlungsdosis (vgl. Neidhardt, 1982 (60)).

c) Unerwünschte Folgen der Therapie

Nach Neidhardt, 1982 (60) können bleibende Defekte bei Medulloblastomträgern durch den Tumor selbst direkt und indirekt (z.B. Hirndruckfolgen) sowie durch die Operation bzw. durch die Strahlen- und Chemotherapie verursacht sein. Solche Spätfolgen von Grundkrankheit und Therapie können sich neurologisch, psychisch-intellektuell, endokrinologisch, genetisch und immunologisch manifestieren. Es ist auch nicht ausschließbar, daß Zweittumoren induziert werden. Als Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Spinalkanals sind Wachstumsstörungen zu erwarten. Nach Wannenmacher und Knüfermann, 1978 (96) ist der Haarausfall nach Bestrahlung des Gehirns nicht immer reversibel.

5. Zum primären malignen Non-Hodgkin-Lymphom des ZNS

Primäre maligne Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS sind selten, finden aber in letzter Zeit erhöhte Aufmerksamkeit. Ein Bericht über Ergebnisse der Strahlentherapie dieser Tumoren liegt bei Gonzalez und Schuster-Uitterhoeve, 1983 (24) vor. Danach ergab sich bei 12 verstorbenen Patienten eine mediane Überlebenszeit von 14,5 Monaten.
Die eigenen Ergebnisse der vorliegenden Studie liegen im Rahmen der Ergebnisse des oben genannten Berichts: 4 Patienten sind nach jeweils 2, 5, 33 und 60 Monaten verstorben, 3 Patienten leben nach 6, 12 und 23 Monaten.
Im folgenden sei auf einige Aspekte der Strahlentherapie eingegangen, wie sie aus der Diskussion der oben zitierten Studie (24) hervorgehen. Charakteristisch sind für die primären malignen Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS die strahlentherapeutisch erreichbare hohe initiale Remis-

sionsrate und deren große Neigung zu rezidivieren. Die Remissionen werden durch Gesamtherddosen zwischen 35 und 40 Gy erreicht. Gesamtherddosen über 40 Gy scheinen die Behandlungsergebnisse nicht zu verbessern. Auch scheint die Ganzhirnbestrahlung gegenüber der Lokalbestrahlung keine Vorteile zu bringen, weder im Hinblick auf das rezidivfreie Intervall bzw. auf die mediane Überlebenszeit noch in Bezug auf die Langzeitüberleber. Wegen des relativ hohen Risikos einer Tumorausbreitung im Liquorraum wird eine adjuvante Bestrahlung des gesamten ZNS in Erwägung gezogen. Allerdings war bei Gonzalez und Schuster-uitterhoeve in 9 von 15 Fällen die ursprüngliche cerebrale Tumorregion nicht unter dauerhafte Kontrolle zu bringen, und in 3 weiteren Fällen war es an anderer Stelle als initial zu einer erneuten Tumormanifestation gekommen, und dies trotz Ganzhirnbestrahlung. Wahrscheinlich ist somit die mögliche spinale Tumorausbreitung beim derzeitigen Stand der therapeutischen Möglichkeiten nicht schicksalbestimmend.

6. Zur Hirnmetastasierung

a) Allgemeines

Zusätzlich zur schon länger bekannten palliativen Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Hirnmetastasen sowie - bei ausgesuchten Patienten - der operativen Tumorentfernung wurde in den letzten Jahren auf die Wirksamkeit auch der Chemotherapie bei Hirnmetastasen insbesondere des Mammakarzinoms hingewiesen (vgl. z.B. (44), (57)). Zur Frage, ob man im Einzelfall eine über symptomatische, unspezifische Maßnahmen hinausgehende spezifische Tumortherapie als sinnvoll erachtet oder - bei extrem schlechter prognostischer Situation - als überflüssige zusätzliche Belastung für den Patienten empfindet, kommt somit noch die weitere Frage, welche spezifische Therapie man sinnvollerweise einsetzt und, wenn man mehrere Modalitäten ins Auge faßt, in welcher Reihenfolge man sie vornimmt.

Die Diagnose "Hirnmetastasierung" legt als solche noch kein einheitliches therapeutisches Vorgehen fest. Dieses orientiert sich am Primärtumor und an anderen Prognosefaktoren.

a) Aspekte der Strahlentherapie

Nach Sauer, 1984 (76) verlängert sich durch die Strahlentherapie von Hirnmetastasen die mediane Überlebenszeit um wenige Monate. Über die Lebensverlängerung hinaus ist es ein wichtiges Therapieziel, cerebral bedingte Beschwerden zu lindern und Leiden zu ersparen. Die durch die cerebrale Metastasierung hervorgerufene Symptomatik beeinträchtigt den Patienten oft in weitaus intensiverem Maß als anderswo lokalisierte Metastasierungen. Als lokal begrenzte tumorbekämpfende Maßnahme ist die Strahlentherapie von Hirnmetastasen aus dieser Situation zu verstehen. Das Maß ihrer Effektivität ist somit neben der objektiv erreichbaren Remission die erzielbare Rückbildung von cerebral bedingten Symptomen in der posttherapeutisch verbleibenden Lebenszeit. In Bezug auf diese Fragestellung findet sich ein hervorzuhebender Aspekt der Betrachtungsweise bei Order et al., 1968 (63); andere Autoren nehmen in ihren Studien diese Betrachtungsweise auf (vgl. 11, 23, 31, 84). Der in diesen genannten Studien herausgearbeitete "Palliationsindex" als Verhältnis von Palliationsrate zur jeweiligen Überlebensrate zeigt, daß der strahlentherapeutisch erreichte Initialeffekt in recht hohem Maße bei den jeweils Überlebenden längere Zeit anhält.

aa) Ultrahohe Dosierung in sehr kurzer Behandlungszeit

Nach einer einmaligen Applikation von 10 Gy Gesamtherddosis durch Ganzhirnbestrahlung wurde nach Hindo et al., 1970 (31) in 54 Fällen bei 65 Prozent der Hirnmetastasenträger eine Besserung der Symptomatik erreicht. Shehata et al., 1974 (84) zeigten, daß eine erneute Bestrahlung auf diese Weise mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit abermals

zu einer Besserung führte. Der Vergleich von Patienten derselben Institution, die entweder auf konventionelle Weise bestrahlt wurden oder bei denen in sehr kurzer Behandlungszeit ultrahoch dosiert worden war, ergab, daß bei der letzteren Gruppe die mediane Dauer der Besserung signifikant kürzer war und daß bei dieser Komplikationen häufiger waren. Solche Komplikationen bezogen sich vor allem auf eine zusätzliche Erhöhung bereits vorbestehender Hirndrucksymptomatik mit der hiermit verbundenen Gefahr der cerebralen Herniation (vgl. Young et al., 1974 (100)). Auch die RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) kam im Rahmen ihrer beiden Phase-III-Studien zu dem Ergebnis, daß die ultrahohe Dosierung in sehr kurzer Behandlungszeit weniger effektiv ist als die protrahierte Applikation höherer Gesamtherddosen (siehe Borgelt et al., 1981 (12)).

bb) Kurzzeitbestrahlung mit höheren Einzelfraktionen und konventionelle Fraktionierung

Die Wahrscheinlichkeit, durch Kurzzeitbestrahlung mit höheren Einzelfraktionen bzw. durch konventionelle Fraktionierung deutliche klinische Remissionen zu erzielen, liegt bei 50 bis 80 Prozent (vgl. 11, 13, 17, 18, 22, 29, 63, 75, 76, 91, 102). Nach den beiden Phase-III-Studien der RTOG, in welchen nahezu 2000 Patienten aufgenommen waren, ist von folgenden Zeit-Dosierungsschemata kein signifikanter Unterschied im Behandlungseffekt zu erwarten: 20 Gy in einer Woche, 30 Gy in zwei Wochen, 30 Gy in drei Wochen, 40 Gy in drei Wochen und 40 Gy in vier Wochen (Borgelt et al., 1980 (11)). Auch bei Sauer, 1984 (76) hatte die Kurzzeitbestrahlung gegenüber der konventionellen Fraktionierung keinen nachteiligen Effekt.

cc) Höhere Gesamtherddosen

Davon ausgehend, daß in der Behandlung maligner Gliome der strahlentherapeutisch erreichbare Behandlungseffekt mit der Höhe der applizierten Gesamtherddosis zunimmt,

wurden bei Kreuser et al., 1984 (46) 50 bis 60 Gy Gesamtherddosis bei konventioneller Fraktionierung appliziert. Bei operierten Patienten, also bei solchen mit günstigeren Prognosefaktoren, führte die höhere Dosierung zu günstigeren Resultaten als die niedrigere Dosierung anderer Autoren; hingegen scheinen die Patienten, bei denen nur eine Bestrahlung der Hirnmetastasen vorgenommen wurde, von der hohen Dosierung nicht zusätzlich profitiert zu haben. Nach Eggerath et al., 1984 (17) ist durch eine kleinfeldrige Dosisaufsättigung im Bereich sehr großer Metastasen häufig eine computertomographisch ermittelbare zusätzliche Remission zu erreichen.

c) Prognosefaktoren

Die Diskussion strahlentherapeutischer Aspekte bei Hirnmetastasierung hat gezeigt, daß es wahrscheinlich zweckmäßig ist, die Art der im Einzelfall zu wählenden Bestrahlungsform von der prognostischen Ausgangssituation abhängig zu machen. Die Evaluierung von Prognosefaktoren bei Zimm et al., 1981 (102) ergab folgende günstige Faktoren: Möglichkeit der ambulanten Behandlung, Vorliegen einer solitären Hirnmetastase, Gehirn als erster Manifestationsort der Fernmetastasierung, die Symptome Kopfschmerz und Wesensveränderung, bei Mammakarzinomträgerinnen ein längeres Intervall zwischen dem Auftreten des Primärtumors und dem der cerebralen Metastasierung. Folgende Faktoren sind mit einer relativ schlechten Prognose verbunden: Bewußtseinseintrübung, fortgeschrittenes Lebensalter und kurze Dauer der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Weitere prognostische Faktoren sind natürlich noch die Art des Primärtumors und die extracerebrale Tumorsituation.

d) Die eigenen Ergebnisse

Bei den in dieser Studie vorgestellten Hirnmetastasenträgern wurde bei 43 Prozent vier Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie eine Befundbesserung oder ein anhalten-

des Verbleiben in einem zumindest leidlichen neurofunktionalen Status verzeichnet. Nimmt man noch hinzu, daß die Strahlentherapie bei 13 nicht in die Studie aufgenommenen Patienten frühzeitig abgebrochen werden mußte, so sind die eigenen Ergebnisse nicht so günstig wie die oben berichteten. Dies dürfte zum einen auf eine relativ weite Indikationsstellung zur Strahlentherapie zurückzuführen sein. Zum anderen mag es auch damit zusammenhängen, daß gezielte Kontrolluntersuchungen im Hinblick auf den neurofunktionalen Status und den psychischen Befund nicht immer vorgenommen wurden, so daß man sich dann nur auf allgemeinere Bemerkungen zum Krankheitsverlauf stützen konnte, wobei die Erinnerung als Informationsquelle oft eher den finalen Krankheitsverlauf als eine Phase vorübergehender Besserung im Auge haben mag.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie über 152 Patienten, die wegen Hirntumoren bestrahlt wurden, daß eine Heilung durch die Strahlentherapie nur selten erreicht werden kann. Hingegen hat sich gezeigt, daß viele Patienten nach der Therapie für eine je nach Tumorart mehr oder weniger lange Zeitspanne in einem guten oder zumindest leidlichen neurofunktionalen und psychischen Zustand lebten.

Mit einer medianen Überlebenszeit von 59 Wochen ergab sich für die 50 Glioblastomträger dieser Studie ein geringfügig weniger schlechtes Resultat als bei den meisten anderen Studien, was sich insbesondere in einer höheren 1-Jahresüberlebensrate ausdrückt. Die Langzeitergebnisse dagegen bleiben auch bei den hier berücksichtigten Patienten eher deprimierend. Der Modus der Strahlentherapie bei den Glioblastomträgern unterschied sich nicht wesentlich von demjenigen anderer Studien, so daß als Gründe für das etwas bessere Abschneiden der Patienten dieser Studie die hier

vorgenommene Operationstechnik und die intensive Rezidivtherapie in Frage kommen. Im Abschnitt "Diskussion" hat sich gezeigt, daß sich derzeit keine strahlentherapeutischen Modalitäten in der Behandlung des Glioblastoms anbieten, die das Behandlungsergebnis wesentlich verbessern könnten. Es könnte lediglich die Kurzzeitbestrahlung mit hohen Einzelfraktionen insofern eine Erleichterung für den Patienten bedeuten, als sich dadurch die therapiefreie Überlebenszeit um etwa 4 Wochen verlängert.
Bei den 22 Astrozytomträgern erwiesen sich der Malignitätsgrad II gegenüber dem Grad III und insbesondere die operative "totale" Tumorentfernung gegenüber der subtotalen als relativ günstige prognostische Faktoren. Die kritische Durchsicht vorhandener Studien ergab, daß nach subtotaler Tumorentfernung die ergänzende Strahlentherapie den Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs oft wirksam hinausschieben kann.
Auch für die 15 Patienten mit Oligodendrogliomen waren der Tumorgrad II und tendenziell die "totale" operative Tumorentfernung relativ günstige Prognosefaktoren. Anhand von einigen Einzelfällen, bei denen es nach der Strahlentherapie zu Tumormassenverkleinerungen gekommen war, wird ein Hinweis darauf gegeben, daß auch diese Tumoren im Rahmen der Toleranz des gesunden Hirngewebes strahlensensibel sein können. Da die Studien über den Wert der postoperativen Strahlentherapie teilweise zu entgegengesetzten Ergebnissen kamen, wobei alle diese Studien retrospektiv sind, wäre es - sofern dies ethisch vertretbar ist - wünschenswert, daß der Wert der Strahlentherapie bei den Oligodendrogliomen in einer prospektiven, randomisierten Studie überprüft würde.
Von den 6 Medulloblastompatienten verstarben 5 an den Folgen des Rezidivs oder der nicht beherrschbaren cerebralen Tumorausbreitung. Eine Patientin lebt nach 5 Jahren ohne Hinweis auf ein noch oder wieder aktuelles tumoröses Geschehen. Im Abschnitt "Diskussion" wird der gegenwärtige

Stand der therapeutischen Möglichkeiten beim Medulloblastom kurz referiert.
Zu den seltenen primären Tumoren des Gehirns, auf welche in der vorliegenden Arbeit eingegangen wird, gehören 7 Patienten mit primären malignen Non-Hodgkin-Lymphomen des ZNS, 2 Patienten mit malignen Meningeomen, 2 Ependymomträger, 1 Pineozytom- sowie 1 Sarkomträger. Bei den primären malignen Non-Hodgkin-Lymphomen des ZNS wird in der Diskussion auf einige strahlentherapeutische Gesichtspunkte eingegangen. Das Hauptproblem scheint bei diesem letzteren Tumor, bei dem eine hohe initiale Remissionsrate durch die Strahlentherapie erreichbar ist, die hohe Neigung zu sein, innerhalb des Cerebrum zu rezidivieren.
Bei den 46 Hirnmetastasenträgern ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 22 Wochen. 43 Prozent der Patienten wiesen nach der Strahlentherapie - nicht selten kombiniert mit anderen spezifischen therapeutischen Maßnahmen - eine klinische Remission auf, wobei diejenigen 13 Patienten nicht miteinbezogen worden waren, bei welchen die Strahlentherapie frühzeitig abgebrochen werden mußte. Studien über die Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie von Hirnmetastasen kommen meist zu etwas höheren Remissionsraten. Das etwas ungünstigere eigene Resultat wird zum einen darauf zurückgeführt, daß eine relativ weite Indikationsstellung zur Strahlentherapie vorlag, und zum anderen insbesondere darauf, daß bei diesen Patienten gezielte neurologische Kontrolluntersuchungen nach der Therapie oft nicht mehr vorgenommen wurden, so daß die Erinnerung als Informationsquelle bisweilen eher den finalen Krankheitsverlauf als eine Phase vorübergehender Besserung im Auge gehabt haben mag. Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom war die Überlebensrate deutlich höher als bei anderen Primärtumoren, wobei insbesondere bei diesen Patientinnen eine multimodale Therapie zur Anwendung gekommen war. Die Diskussion zum Abschnitt Hirnmetastasen beschäftigt sich vor allem mit strahlentherapeutischen Mo-

dalitäten, wobei sich auch hier - wie bei den Glioblastomen - die Kurzzeitbestrahlung mit hoher Einzelfraktionierung als die den Patienten weniger belastende Modalität herausstellt.

# A N H A N G

- Abbildungen und Schemata -

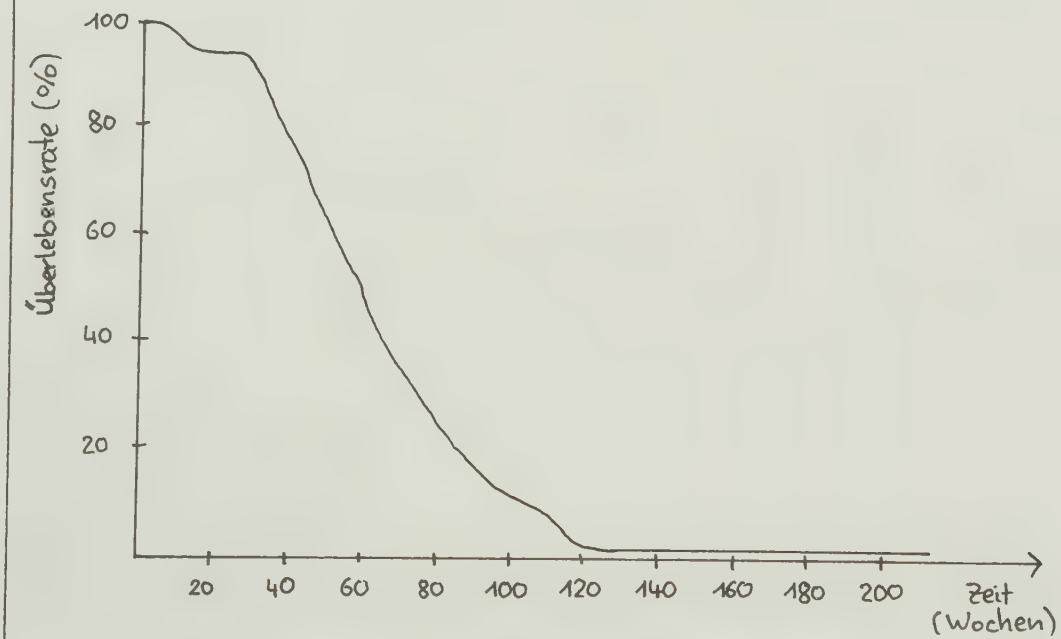



Abb. I: Überlebenskurve bei den Glioblastomträgern (N=50)

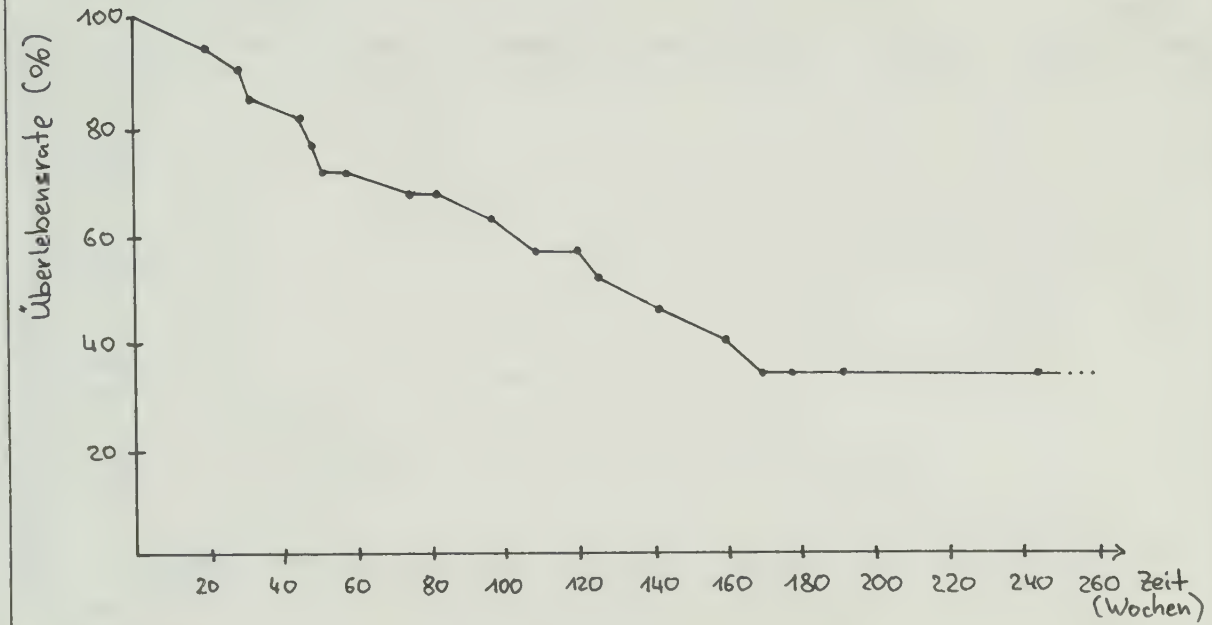



Abb. II: Überlebenskurve bei den Astrozytomträgern (N=22)

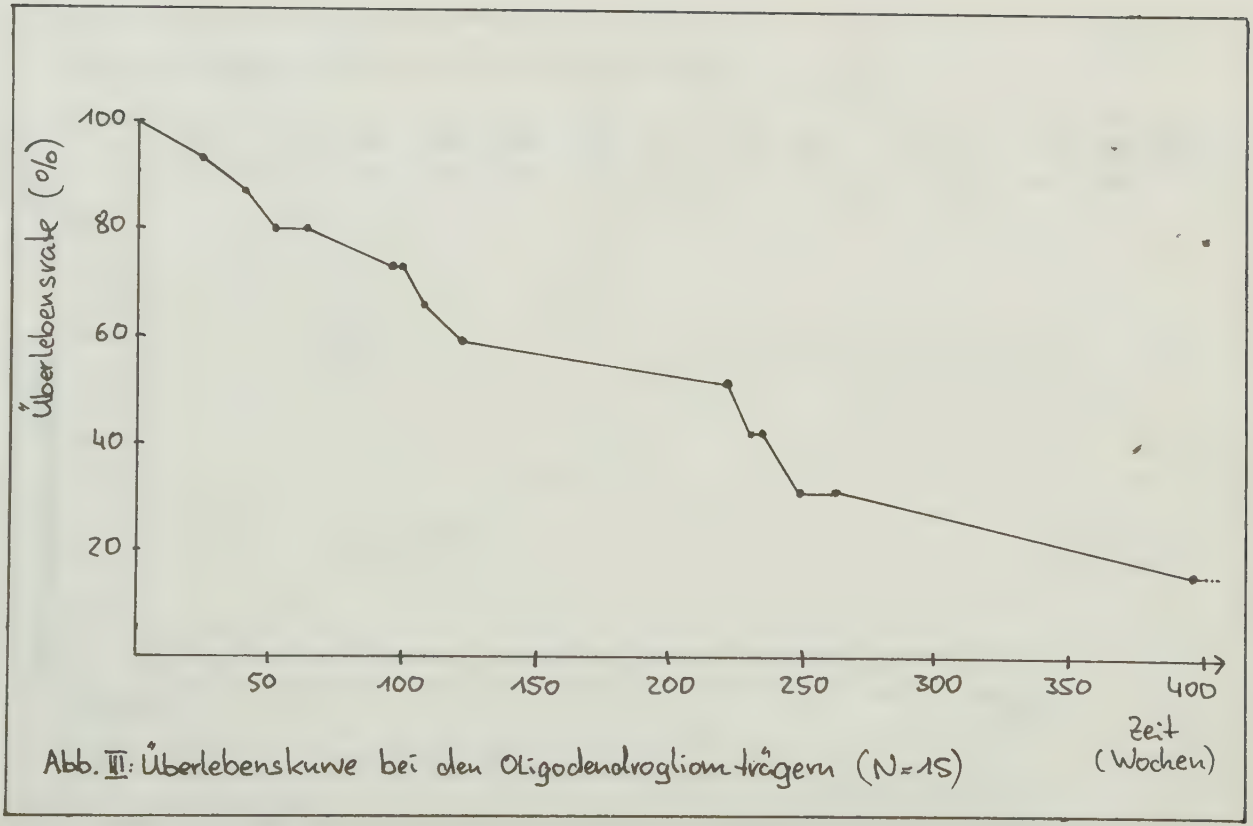



Abb. III: Überlebenskurve bei den Oligodendrogliomträgern (N=15)

Abb. IV: Überlebenskurve bei den Hirnmetastasenträgern (N=46)

Legende zu den symbolischen Darstellungen der individuellen Krankheitsverläufe (Schemata I bis VII)

1. Patientendaten

P= Patient
A= Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose
G= Geschlecht (m= männlich/ w= weiblich)
l= lebt am Ende des Beobachtungszeitraumes nach x Monaten
+= ist x Monate nach der Diagnosestellung verstorben

2. Daten zum Tumor

D= Zeitpunkt der Diagnose des Hirntumors
DP= Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors
DH= Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung
Grad= Malignitätsgrad nach der Malignitätsskala (s.S.8) ( -III= Grad II-III)
R= neuroradiologisch festgestelltes Rezidiv bzw. Tumorprogredienz
?R= neuroradiologischer Verdacht auf ein Rezidiv

3. Daten zur Therapie

PT= Primärtherapie
O= Operation
Am= Ausmaß der operativen Tumorentfernung (s= subtotal/ t= makroskopisch total)
S= operativer Entlastungsshunt
P= operative Probeexzision
/= perkutane Radiotherapie
i= interstitielle Brachy-Curietherapie[x]
HD= applizierte Gesamtherddosis in Gy
Ds= applizierte Dosisspitze auf die Tumorregion in Gy

[x] Anmerkung: Die interstitielle Brachy-Curietherapie erfolgte bei der Abtlg. für Stereotaxie und Neuronuklearmedizin (Ärztl. Dir. Prof. Dr. med. F. Mundinger) der Neurochirurgischen Universitätsklinik Freiburg.

Cer= applizierte Gesamtdosis auf die cerebralen Liquorräume in Gy

Sp= applizierte Maximaldosis auf die spinalen Liquorräume in Gy

Ø= Operation und Radiotherapie

Ø= operativer Entlastungsshunt und Radiotherapie

Ø= operative Probeexzision und Radiotherapie

C= Chemotherapie

Ø= Chemotherapie und Radiotherapie

$Ø^{C}$= Operation, Radiotherapie und Chemotherapie

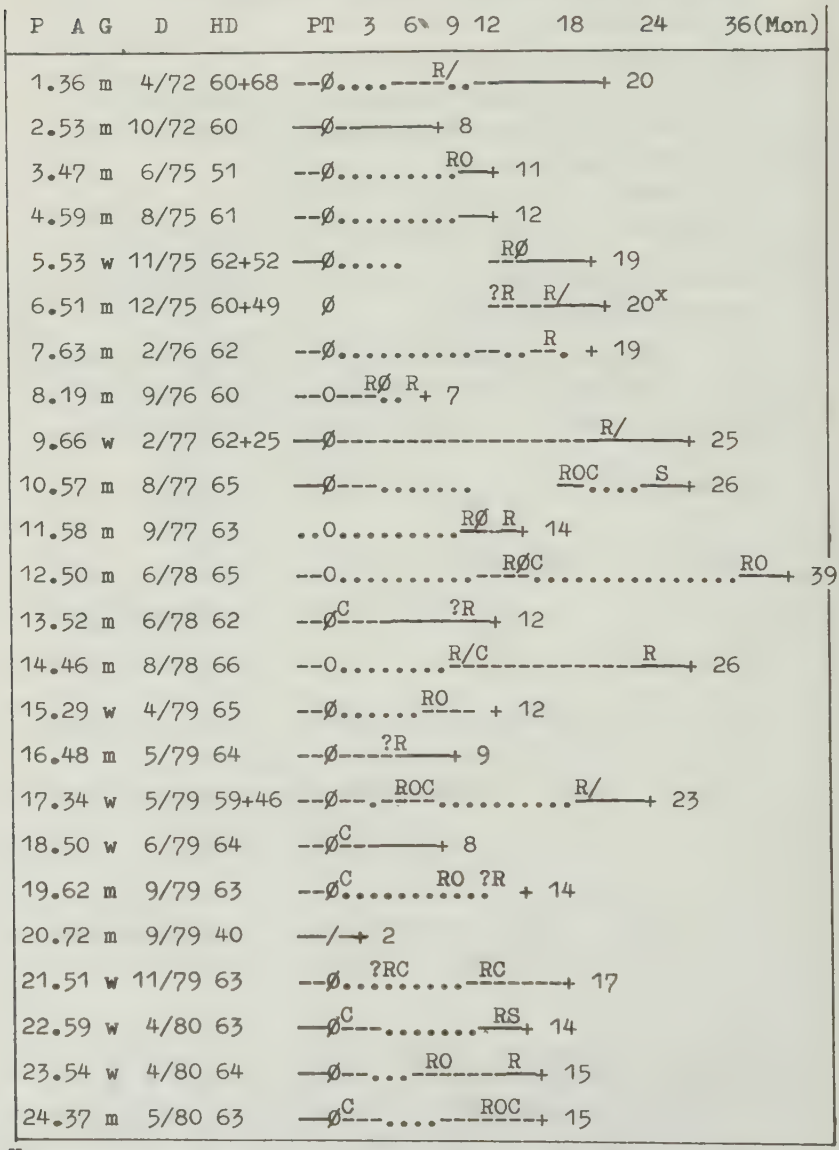
4. Neurofunktionaler Status bzw. psychischer Befund (NFS)
(siehe Erläuterung S.15)

.... = Stadium I (leidlicher NFS bis Beschwerdefreiheit)

---- = Stadium II (deutliche Krankheitssymptomatik)

——— = Stadium III (massive Krankheitssymptomatik)

Schema I : Symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe bei den Glioblastomträgern




xAnmerkung zu Pat.Nr.6: PT wurde in den USA durchgeführt.

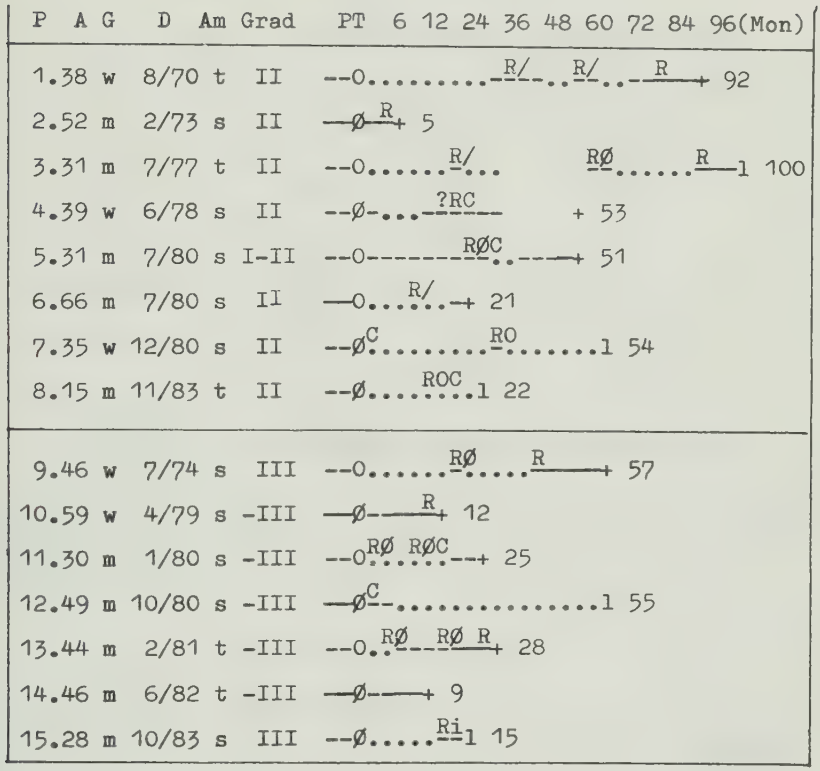
(Fortsetzung Schema I)

| P | A | G | D | HD | PT 3 6 9 12 18 24 36(Mon) |
|---|---|---|---|---|---|
| 25.47 | m | | 8/80 | 56 | —Ø---C.....RC.-R—+ 15 |
| 26.65 | m | | 9/80 | 61 | --ØC....—+ 8 |
| 27.43 | m | | 1/81 | 66 | --Ø.....RC.....R——+ 16 |
| 28.51 | w | | 1/81 | 63 | —Ø--....RC.RC—+ 12 |
| 29.33 | m | | 1/81 | 63 | --O.....R/..... ROC-....R—+ 19 |
| 30.67 | w | | 2/81 | 63 | --ØC----RC + 12 |
| 31.65 | w | | 2/81 | 57 | --O-/R—R + 16 |
| 32.42 | w | | 3/81 | 65 | --Ø..... R—+ 13 |
| 33.61 | w | | 4/81 | 62 | --ØC.....RO——+ 18 |
| 34.43 | m | | 4/81 | 59 | —Ø------ROC R—+ 12 |
| 35.54 | m | | 7/81 | 65 | —Ø...----ROC——+ 14 |
| 36.17 | m | | 9/81 | 63+51 | --O.....RØC.....RØ RO---R (1 49) |
| 37.62 | w | | 11/81 | 64 | --Ø.RC—+ 4 |
| 38.57 | w | | 1/82 | 66 | --Ø..... ROC---?R——+ 25 |
| 39.66 | w | | 5/82 | 65 | --Ø--------- ?R R——+ 21 |
| 40. 5 | m | | 5/82 | 65 | --Ø---R——+ 11 |
| 41.59 | m | | 2/83 | 66 | —ØC---RO ?R—+ 10 |
| 42.61 | m | | 6/83 | 66 | --ØC...?R—+ 8 |
| 43.51 | w | | 7/83 | 70 | --ØC....RO—+ 9 |
| 44.74 | m | | 8/83 | 66 | --Ø-R—+ 4 |
| 45.50 | m | | 8/83 | 70 | ..Ø..R.....—+ 11 |
| 46.33 | w | | 8/83 | 63 | --Ø....1 4 |
| 47.35 | m | | 12/83 | 66 | --ØC.....1 12 |
| 48.63 | m | | 3/84 | 60 | --ØC.....1 10 |
| 49.61 | w | | 6/84 | 65 | —Ø------1 7 |
| 50.38 | m | | 7/84 | 45 | --i/.-——+ 10 |

Schema II : Symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe bei den Astrozytomträgern

| P | A | G | D | Am | Grad | PT | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96(Mon) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 40 | m | 12/72 | s | II | --Ø--------R——+ 37 | | | | | | | | | |
| 2. | 48 | w | 7/74 | s | I | --Ø.R/+ 5 | | | | | | | | | |
| 3. | 29 | m | 9/77 | t | I-II | —O------RØ----RO----------l 91 | | | | | | | | | |
| 4. | 13 | m | 4/79 | t | I-II | --Ø.....l 73 | | | | | | | | | |
| 5. | 25 | m | 2/80 | s | I-II | ..Ø.C.....--RC+ 39 | | | | | | | | | |
| 6. | 29 | w | 2/80 | s | II | --Ø.C..SR+ 10 | | | | | | | | | |
| 7. | 45 | m | 4/80 | s | II | --Ø.C.....l 56 | | | | | | | | | |
| 8. | 52 | w | 9/80 | s | I-II | --O.R/+ 6 | | | | | | | | | |
| 9. | 20 | m | 11/81 | s | I | --Ø—R——+ 11 | | | | | | | | | |
| 10. | 59 | w | 7/83 | t | II | —Ø-R---R-l 18 | | | | | | | | | |
| 11. | 31 | m | 3/84 | t | II | --Ø-----l 10 | | | | | | | | | |
| 12. | 30 | m | 7/72 | s | III | --Ø.C--------RO R/+ 33 | | | | | | | | | |
| 13. | 36 | m | 7/77 | s | III | —Ø----R—+ 17 | | | | | | | | | |
| 14. | 37 | m | 11/77 | t | -III | --Ø.....l 96 | | | | | | | | | |
| 15. | 54 | w | 5/79 | t | III | —Ø-.ROC.+ 12 | | | | | | | | | |
| 16. | 26 | m | 7/79 | s | -III | --Ø.C.....—+ 29 | | | | | | | | | |
| 17. | 29 | m | 3/81 | t | III | —Ø... ROCR/+ 25 | | | | | | | | | |
| 18. | 70 | m | 3/81 | s | III | --Ø.....ROC—+ 22 | | | | | | | | | |
| 19. | 36 | m | 12/81 | t | III | --Ø.....ROC..-R-l 44 | | | | | | | | | |
| 20. | 34 | m | 2/82 | t | III | —Ø-C----------l 40 | | | | | | | | | |
| 21. | 67 | m | 3/83 | s | -III | —Ø-RO....---l 27 | | | | | | | | | |
| 22. | 62 | m | 6/83 | | III | ..i/C C+ 7 | | | | | | | | | |

Schema III : Symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe bei den Oligodendrogliom-trägern

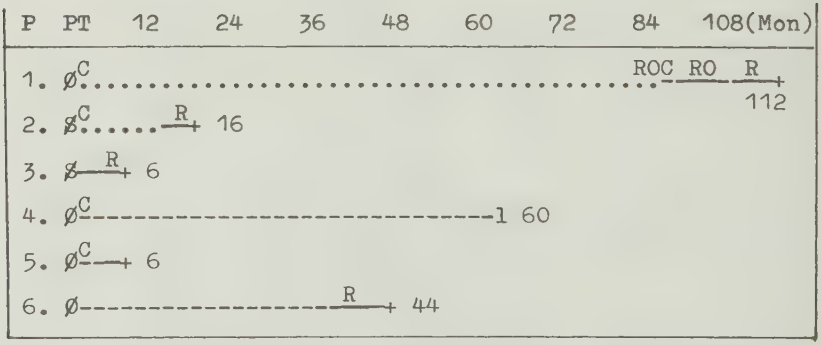


Schema IV : Symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe bei Patienten mit einem Medulloblastom

a) Modalitäten der Primärtherapie

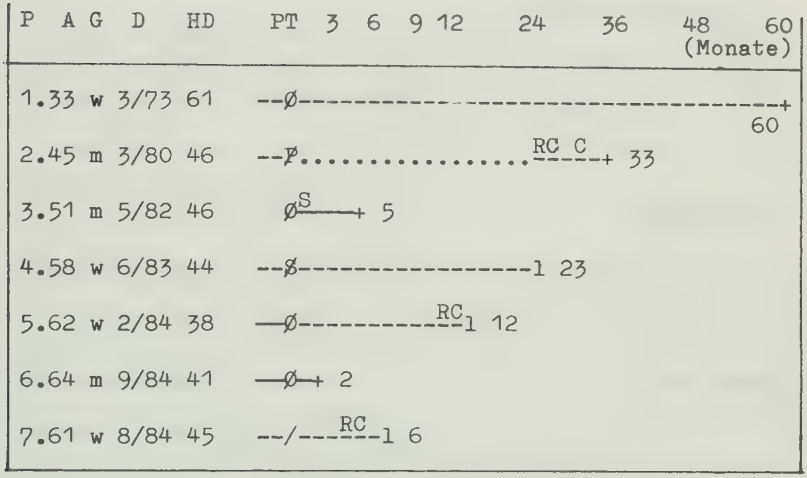
| P | A | G | D | Am | Cer+Ds | Sp | C |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 7 | m | 6/73 | s+S | 20+20 | 23 | EVM[x] |
| 2. | 3 | w | 1/79 | P+S | 51 | 32 | SIOP |
| 3. | 3 | w | 2/79 | P+S | 48+ 7 | 30 | - |
| 4. | 11 | w | 4/80 | s+S | 51 | 41 | SIOP |
| 5. | 5 | w | 6/83 | s+S | 41+15 | 34 | SIOP |
| 6. | 32 | w | 10/73 | t | 25+17 | 25 | - |

b) Krankheitsverläufe nach der Operation




[x]Anmerkung zu Pat. 1: EVM= Kombination von Methotrexat intrathekal mit Endoxan und Vincristin intravenös.

Schema V : Symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe bei Patienten mit primären malignen Non-Hodgkin-Lymphomen des ZNS



Schema VI : Symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe bei Patienten mit weiteren primären Hirntumoren

Malignes Meningeom

| P | A | G | D | HD | PT | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30(Mon) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.60 | w | | 7/80 | 50 | --O..... | | | ROi/ | ... | | R | + 26 |
| 2.22 | m | | 4/83 | 42 | —Ø-- | | | ROR | + | 5 | | |

Pineozytom

| P | A | G | D | HD | PT | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30(Mon) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.35 | w | | 6/81 | 54 | --Ø..... | | | | | | | 1 24 |

Ependymom

| P | A | G | D | HD | PT | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30(Mon) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. 2 | m | | 6/82 | x | —Ø | S | | | | | R | + 30 |
| 5. 8 | m | | 9/83 | 51 | --Ø..... | | | | | | RO | 1 26 |

Sarkom

| P | A | G | D | HD | PT | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30(Mon) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6.34 | w | | 12/73 | 50 | —Ø---------- | | | | R/ | + 15 | | |

[x] Anmerkung zu Patient Nr. 4 : Bestrahlung der hinteren Schädelgrube mit 52 Gy Gesamtherddosis, der cerebralen Liquorräume mit insgesamt 30 Gy Herddosis und der spinalen Liquorräume mit 25 Gy Maximaldosis.

Schema VII : Symbolische Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe bei Hirnmetastasenträgern

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

| P | A | G | HD | D | PT 3 6 9 12 18 24 (Monate) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.57 | w | 61 | 8/72 | --Ø.....$\overset{C}{\text{—}}$+ 25 | |
| 2.63 | w | 37 | 10/74 | --/——+ 5 | |
| 3.66 | m | 50 | 9/76 | —Ø... + 5 | |
| 4.69 | m | 30 | 1/79 | —/—+ 1 | |
| 5.59 | m | 31 | 7/80 | S-$\overset{R/}{\text{——}}$+ 4 | |
| 6.51 | m | 60 | 5/81 | --Ø----- ——+ 15 | |
| 7.58 | w | 46 | 8/82 | —Ø--....+ 7 | |
| 8.58 | w | 32 | 11/82 | —/—+ 1 | |
| 9.48 | m | 54 | 3/83 | —O.$\overset{R/}{\text{.}}$ + 5 | |
| 10.43 | m | 50 | 7/83 | —/—$\overset{R}{\text{——}}$+ 5 | |

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

| P | A | G | HD | D | PT 3 6 9 12 18 24 (Monate) |
|---|---|---|---|---|---|
| 11.57 | m | 35 | 3/78 | --ø$\overset{C}{\text{...——}}$+ 7 | |
| 12.50 | m | 41 | 7/78 | --/—+ 2 | |
| 13.39 | m | 39 | 8/78 | ..Ø-$\overset{?R}{\text{——}}$+ 4 | |
| 14.70 | m | 39 | 10/79 | ../...$\overset{CR}{\text{——}}$+ 7 | |
| 15.58 | m | 40 | 6/82 | —/-+ 1 | |
| 16.52 | m | 36 | 7/82 | —/——+ 3 | |
| 17.71 | m | 40 | 12/82 | --Ø—+ 1 | |
| 18.58 | m | 34 | 4/83 | —Ø$\overset{C}{\text{—}}$+ 3 | |
| 19.62 | w | 30 | 10/83 | --Ø—+ 1 | |
| 20.56 | m | 45 | 1/84 | --/.$\overset{C}{\text{}}$....+ 6 | |
| 21.62 | m | 45 | 6/84 | --Ø... —+ 6 | |

(Fortsetzung Schema VII)

Mammakarzinom

| P | A | DP | DH | HD | PT | 3 6 9 12 18 24 30 ( Mon ) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 22.44 | 1967 | 3/72 | 51 | | —Ø.....---—R/——+ | 21 |
| 23.66 | 1/74 | 5/78 | 41 | | --C-R/—+ | 4 |
| 24.67 | 1974 | 7/78 | 36 | | —Ø—+ | 1 |
| 25.39 | 1/76 | 3/80 | 40 | | --C.....RØ.....R/—+ | 27 |
| 26.59 | 1975 | 6/80 | 45 | | --/—+ | 3 |
| 27.51 | 1974 | 8/80 | 49 | | --OC.....---RC..... | |
| | | (Forts.P.27) | | | ..R/.....R S—+ | 50 |
| 28.48 | 1970 | 7/81 | 40 | | --OC.....R Ø.....?R. | |
| | | (Forts.P.28) | | | ...R---O+ | 50 |
| 29.43 | 11/79 | 2/82 | 42 | | ..OC...RØ—+ | 6 |
| 30.60 | 1977 | 11/82 | 44 | | --Ø-.....—+ | 15 |
| 31.52 | 4/80 | 2/83 | 40 | | ..C.....R/C..-.....—R—+ | 33 |
| 32.54 | 11/74 | 7/84 | 50 | | —/-.....C.....l | 12 |

Maligne Non-Hodgkin-Lymphome mit ZNS-Beteiligung

| P | A | G | HD | DH | PT | 3 6 9 12 (Monate) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 33.72 | w | 44 | | 7/83 | —Ø-——+ | 8 |
| 34.54 | m | 42 | | 11/83 | —Ø--RC+ | 5 |
| 35.26 | w | 30 | | 12/83 | —Ø—R+ | 5 |

(Fortsetzung Schema VII)

Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor

| P | A | G | HD | D | PT | 3 | 6 | 9 | 12 | (Monate) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 36.50 | w | 61 | 11/72 | —Ø---------- | | | | | | ----l bis 146 |
| 37.65 | w | 55 | 1/73 | --Ø.....R/ | + 10 | | | | | |
| 38.52 | m | 41 | 6/82 | --P | + 2 | | | | | |
| 39.73 | w | 36 | 3/84 | —Ø--------l | 9 | | | | | |

Hirnmetastasen bei weiteren Primärtumoren

| P | A | G | Primärtumor | HD | D | PT | 3 | 6 | 9 | 12 | (Monate) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 40.58 | m | | Mal. Melanom | 60 | 2/75 | --/—+ | 3 | | | | |
| 41.62 | m | | Sigmakarzin. | 52 | 5/76 | --Ø--?R | + 5 | | | | |
| 42.58 | m | | Hypernephrom | 64 | 10/76 | —Ø—— | + 4 | | | | |
| 43.55 | w | | Rectumkarzin. | 40 | 7/78 | --Ø..- R | + 7 | | | | |
| 44.68 | m | | Chorionkarz. | 48 | 7/83 | —Ø—— | + 3 | | | | |
| 45.33 | w | | Uteruskarzin. | 50 | 1/84 | --Ø---RC RO | l | 12 | | | |
| 46.52 | w | | Uteruskarzin. | 43 | 6/84 | --Ø—— | + 5 | | | | |

LITERATURVERZEICHNIS

1 Andersen, A.P. (1978)
Postoperative irradiation of glioblastomas
Acta Radiol. [Oncol.] 17, 475-484

2 Arnold, H., Grubel, G., Franke, H., Grosch, I., Marsmann, G. (1978)
Results of medulloblastoma treatment under the influence of modern therapy, 253-256
in: Frowein, R.A.: Advances in neurosurgery 5;
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

3 Bamberg, G., Schmitt, U., Bamberg, E., Schmitt, G., Quast, U., Bongartz, E.B., Nau, H.-E., Bayindir, C., Reinhardt, V. (1980)
Therapie und Prognose des Medulloblastoms
Strahlentherapie 156, 1-17

4 Bamberg, M., Schmitt, G., Scherer, E. (1984)
Gegenwärtiger Stand und neue Entwicklungen in der Radiotherapie maligner Gliome, 221-227
in: Georgii, A. (Hrsg.): Aspekte der klinischen Onkologie (Verhandlungen der Deutschen Krebsgesellschaft; Band 5);
Gustav Fischer, Stuttgart, New York

5 Berchtold, W. (1981)
Klinische Studien: Berechnen und Vergleichen von Überlebenskurven
Schweiz. Med. Wochenschr. 111, 128-133

6 Bloom, H.J.G., Peckham, M.J., Richardson, A.E., Alexander, P.A., Payne, P.M. (1973)
Glioblastoma multiforme: A controlled trial to assess the value of specific active immunotherapy in patients treated by radical surgery and radiotherapy
Br. J. Cancer 27, 253-267

7 Bloom, H.J.G. (1975)
Combined modality therapy for intracranial tumors
Cancer 35, 111-120

8 Bloom, H.J.G. (1982)
Intracranial tumors: Response and resistance to therapeutic endeavors, 1970-1980
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1083-1113

9 Böhm, P., Meusers, P., Lehmann, H.J., Brittinger, G., Bamberg, M. (1984)
Zur Diagnostik primärer Non-Hodgkin-Lymphome des Zentralnervensystems, 223-237
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

10 Bongartz, E.B., Bamberg, M., Nau, H.E., Schmitt, G., Bayindir, C. (1979)
Optimal therapy in medulloblastoma
Acta Neurochir. (Wien) 50, 117-125

11 Borgelt, B., Gelber, R., Kramer, S., Brady, L.W., Chang, C.H., Davis, L., Perez, C., Hendrickson, F. (1980)
The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 1-9

12 Borgelt, B., Gelber, R., Larson, M., Hendrickson, F., Griffin, Th., Roth, R. (1981)
Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7, 1633-1638

13 Bouchard, J., Peirce, C. (1960)
Radiation therapy in the management of neoplasmas of the central nervous system, with a special note in regard to children: Twenty years' experience, 1939-1958
Amer. J. Roentgenol. 84, 610-628

14 Chassard, J., Dutou, L., Gérard, J., Papillon, J. (1976)
La radiothérapie post-opératoire des gliomes hémisphériques de l'adulte
J. Radiol. 57, 391-398

15 Chu, F., Hilaris, B. (1961)
Value of radiation therapy in the management of intracranial metastases
Cancer 14, 577-581

16 Edland, R., Lavid, M., Ansfield, F. (1971)
Glioblastoma multiforme: An analysis of the results of postoperative radiotherapy alone versus radiotherapy and concomitant 5-Fluorouracil
Amer. J. Roentgenol. 111, 337-342

17 Eggerath, A., Ringelstein, B., Haumann, S., Zeumer, H., Ammon, J. (1984)
Ergebnisse der CT-orientierten Strahlentherapie bei 50 Patienten mit Hirnmetastasen, 246-253
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

18 Falk, W., Halama, J.M., Halama, J. (1985)
Radioonkologische Überlegungen zur Therapie von Hirnmetastasen anhand von 140 eigenen Fällen
Strahlentherapie 161, 13-22

19 Fazekas, J.T. (1977)
Treatment of grades I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy
Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys. 2, 661-666

20 Franke, H.D., Lierse, W. (1978)
Strahlenbedingte Reaktionen des Gehirns und des Rückenmarks
Strahlentherapie 154, 587-598

21 Glanzmann, Ch., Horst, W., Seiffert, H. (1974)
Radiotherapie in der Behandlung primärer Hirntumoren
Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. Ergänzungsband 121, 644-652

22 Glanzmann, Ch., Jutz, P., Horst, W. (1976)
Ergebnisse der Strahlentherapie bei Hirnmetastasen (118 Fälle)
Strahlentherapie 152, 352-357

23 Glanzmann, Ch., Peters, J., Horst, W., Friede, R. (1980)
Indikationen und Ergebnisse der Radiotherapie in der Behandlung von Astrozytomen
Strahlentherapie 156, 382-387

24 Gonzalez, D., Schuster- Uitterhoeve, A. (1983)
Primary non-Hodgkin's-lymphoma of the central nervous system
Cancer 51, 2048-2052

25 Green, S.B., Byar, D.P., Walker, M.D., Pistenmaa, D. A., Alexander, E., Batzdorf, U., Brooks, W.H., Hunt, W.E., Mealey, J., Odom, G.L., Paoletti, P., Ransohoff, J., Robertson, J.T., Selker, R.G., Shapiro, W.R., Smith, K.R., Wilson, C.B., Strike, Th.A. (1983)
Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma
Cancer Treat. Rep. 67, 121-132

26 Grote, W., Nahser, H.C. (1984)
Die operative Behandlung der Hirntumoren, insbesondere der Großhirngliome, 199- 206
in: Georgii, A. (Hrsg.): Aspekte der klinischen Onkologie (Verhandlungen der Deutschen Krebsgesellschaft; Band 5);
Gustav Fischer, Stuttgart, New York

27 Haase, W., Rey, G., Wöllgens, P. (1977)
Beitrag zur Strahlentherapie der Hirntumoren
Strahlentherapie 153, 437-448

28 Havers, W., Roosen, K., Holldack, J., Clar, H.E., Bamberg, M. (1984)
Medulloblastoma: An analysis of 45 patients, 241
in: Georgii, A. (Hrsg.): Aspekte der klinischen Onkologie (Verhandlungen der Deutschen Krebsgesellschaft; Band 5);
Gustav Fischer, Stuttgart, New York

29 Hellweg, R., Besserer, A. (1984)
Zur Strahlentherapie von Hirnmetastasen, 238-245
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

30 Herman, T.S., Hammond, N., Jones, S.E., Butler, J.J., Byrne, G.E., McKelvey, E.M. (1979)
Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's-lymphoma
Cancer 43, 390-397

31 Hindo, W.A., DeTrana, F.A., Lee, M.S., Hendrickson, F.R. (1970)
Large dose increment irradiation in treatment of cerebral metastases
Cancer 26, 138-141

32 Hinkelbein, W., Bruggmoser, G., Schmidt, M., Wannenmacher, M. (1984)
Die Kurzzeitbestrahlung des Glioblastoms mit hohen Einzelfraktionen
Strahlentherapie 160, 301-308

33 Hochberg, F.H., Linggood, R., Wolfson, L., Baker, W.H., Kornblith, P. (1979)
Quality and duration of survival in glioblastoma multiforme
JAMA 241, 1016-1018

34 Janzer, R.C., Kleihues, P. (1984)
Histopathologische Klassifikation und biologische Wertigkeit der Hirntumoren, 181-187
in: Georgii, A. (Hrsg.): Aspekte der klinischen Onkologie (Verhandlungen der Deutschen Krebsgesellschaft; Band 5);
Gustav Fischer, Stuttgart, New York

35 Jellinger, K., Volc, D., Grisold, W., Flament, H., Vollmer, R., Weiss, R. (1983 a)
Kombinationsbehandlung maligner Gliome
Wien. Klin. Wochenschr. 95, 407-416

36 Jellinger, K. (1983 b)
Histologische Klassifikation und therapiebedingte Veränderungen, 15-25
in: Krauseneck, P., Mertens, H.G.: Therapie maligner Neoplasien des Gehirns;
perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen

37 Jellinger, K. (1984)
Häufigkeit und Charakteristik der zerebralen Karzinommetastasen, 49-79
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

38 Jelsma, R., Bucy, P.C. (1967)
The treatment of glioblastoma multiforme of the brain
J. Neurosurg. 27, 388-400

39 Jörg, J., Bamberg, M., Gerhard, L., Hielscher, H., Lehmann, H.J., Löhr, E., Wilhelm, H. (1983)
Neurologische, neuropsychologische, radiologische und neurophysiologiscne Therapieeffekte bei kombinierter Strahlen- und Chemotherapie gliöser Hirntumoren, 164-167
in: Krauseneck, P., Mertens, H.G.: Therapie maligner Neoplasien des Gehirns;
perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen

40 Keim, H. (1981)
Zur Strahlenbehandlung maligner Hirntumoren: Methodische Aspekte und eigene Erfahrungen, 46-57
in: Potthoff, P.C., Schreml, W.: Maligne Hirntumoren (Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie; Band 18);
Huber, Bern, Stuttgart, Wien

41 Kirschberger, R., Arndt, D., Schmidt, C. (1983)
Ist bei metastatischen Hirntumoren eine Strahlentherapie indiziert?
Strahlentherapie 159, 602-605

42 Kramer, S. (1973)
Radiation therapy in the management of malignant gliomas
National Cancer Conference Proceedings 7, 823-826

43 Kramer, S., Hendrickson, F., Zelen, M., Schotz, W. (1977)
Therapeutic trials in the management of metastatic brain tumors by different time/dose fraction schemes of radiation therapy
Natl. Cancer Inst. Monogr. 46, 213-221

44 Krauseneck, P. (1984 a)
Chemotherapie von Hirnmetastasen, 167-179
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

45 Krauseneck, P. (1984 b)
Möglichkeiten und Grenzen der Chemotherapie maligner hirneigener Tumoren, 209-216
in: Georgii, A. (Hrsg.): Aspekte der klinischen Onkologie (Verhandlungen der Deutschen Krebsgesellschaft; Band 5);
Gustav Fiscner, Stuttgart, New York

46 Kreuser, E.D., Schreml, W., Potthoff, P.C., Keim, H.M., Neiß, A., Schuster, Ch. (1984)
Therapieergebnisse kombibierter und nichtkombinierter Modalitäten bei Hirnmetastasen solider Tumoren, 276-285
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

47 Kristiansen, K., Hagen, S., Kollevold, T., Torvik, A., Holme, I., Nesbakken, R., Hatlevoll, R., Lindgren, M., Brun, A., Lindgren, S., Notter, G., Andersen, A.P., Elgen, K. (1981)
Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time
Cancer 47, 649-652

48 Laramore, G.E., Griffin, Th.W., Gerdes, A.J., Parker, R.G. (1978)
Fast neutron and mixed (neutron/photon) beam teletherapy for grades III and IV astrocytomas
Cancer 42, 96-103

49 Leibel, S.A., Sheline, G.E., Wara, W.M., Boldrey, E.B., Nielsen, S.L. (1975)
The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas
Cancer 35, 1551-1557

50 Levitt, L.J., Dawson, D.M., Rosenthal, D.S., Moloney, W.C. (1980)
CNS involvement in the non-Hodgkin's-lymphomas
Cancer 45, 545-552

51 Liebermann, A., Ransohoff, J. (1979)
Treatment of primary brain tumors
Med. Clin. North Am. 63, 835-848

52 Liebermann, A., Foo, S.H., Ransohoff, J., Wise, A., George, A., Gordon, W., Walker, R. (1982)
Long term survival among patients with malignant brain tumors
Neurosurgery 10, 450-453

53 Lütolf, U.M., Glanzmann, Ch., Aberle, H.G., Horst, W. (1978)
Ergebnisse der Radiotherapie bei 68 inoperablen Hirntumoren (1950-1975)
Strahlentherapie 154, 8-10

54 Marquardt, B., Voss, A.C., Markewitz, A. (1980)
Ergebnisse der Strahlentherapie bei 214 primären Hirntumoren und 27 Hirnmetastasen (1969-1978)
Strahlentherapie 156, 371-381

55 Marsa, G.W., Goffinet, D.R., Rubinstein, L.J., Bagshaw, M.A. (1975)
Megavoltage irradiation in the treatment of gliomas of the brain and spinal cord
Cancer, 36, 1681-1689

56 Mende, S., Nagel, U., Vogel, K.H., Stoeter, P., Reulen, H.J. (1983)
Treatment of malignant gliomas with combination of surgery, radiation and chemotherapy,
in: Georgii, A. (Hrsg.): Therapie maligner Tumoren (Verhandlungen der Deutschen Krebsgesellschaft;Bd.4)
Gustav Fischer, Stuttgart, New York

57 Mende, S., Meuret, G. (1984)
Hirnmetastasen bei Mammakarzinom: Operation, Strahlen- oder Chemotherapie? 262-265
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

58 Müller, H., Roggendorf, W., Brock, M., Ernst, H. (1984)
Preoperative chemo- and/or radiotherapy: It's possible role int the treatment of malignant brain gliomas, 405-406
in: Voth, D. (Hrsg.): Chemotherapy of gliomas: basic research, experiences and results;
Walter de Gruyter, Berlin, New York

59 Nagel, U. (Persönliche Mitteilung) 1985

60 Neidhardt, M.K. (1982)
Die Behandlung des Medulloblastoms aus pädiatrisch-onkologischer Sicht
Strahlentherapie 158, 76-81

61 Neidhardt, M.K. (1985)
Medulloblastom
Deutsches Ärzteblatt 82, 3270-3274

62 Onoyama, Y., Abe, M., Yabumoto, E., Sakamoto, T., Nishidai, T., Suyama, S. (1976)
Radiation therapy in the treatment of glioblastoma
Amer. J. Roentgenol. 126, 481-492

63 Order, S.E., Hellman, S., von Essen, C.F., Kligerman, M.M. (1968)
Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastases
Radiology 91, 149-153

64 Poisson, M., Pouillart, P., Bataini, J.P., Mashaly, R., Pertuiset, B.F., Metzger, J. (1979)
Malignant gliomas treated after surgery by combination chemotherapy and delayed irradiation
Acta Neurochir. (Wien) 51, 15-25

65 Potthoff, P.C., Schreml, W. (1981 a)
Therapiestandard und Therapieziel bei malignem Hirntumor, 91-93
in: Potthoff, P.C., Schreml, W.: Maligne Hirntumoren (Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie; Band 18);
Huber, Bern, Stuttgart, Wien

66 Potthoff, P.C. (1981 b)
Ergebnisse der Therapie maligner Hirntumoren, 78-86
in: Potthoff, P.C., Schreml, W.: Maligne Hirntumoren (Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie; Band 18);
Huber, Bern, Stuttgart, Wien

67 Ramsey, R.G., Brand, W.N. (1973)
Radiotherapy of glioblastoma multiforme
J.Neurosurg. 39, 197-202

68 Ransohoff, J. (1975)
Surgical management of metastatic tumors
Semin. Oncol. 2, 21-27

69 Reedy, D.P., Bay, J.W., Hahn, J.F. (1983)
Role of radiation therapy in the treatment of cerebral oligodendroglioma: An analysis of 57 cases and a literature review
Neurosurgery 13, 499-503

70 Sack, H., Calcanis, A., Godehardt, E., Weidtman, V., Zülch, K.J., Ammon, J., Bamberg, M., Herbst, M., Keim, H., Kleibel, F., Makoski, H.-B., Potthoff, P.C., Schlegel, G., Schnepper, E. (1982)
Die postoperative Strahlenbehandlung von Astrozytomen Grad III und IV mit dem Strahlensensibilisator Misonidazol
Strahlentherapie 158, 466-469

71 Salazar, O.M., Rubin, Ph., McDonald, J., Feldstein,M. (1976 a)
Patterns of failure in intracranial astrocytomas after irradiation: Analysis of dose and field factors
Amer. J. Roentgenol. 126, 279-292

72 Salazar, O.M., Rubin, Ph. (1976 b)
The spread of glioblastoma multiforme as a determining factor in the radiation treated volume
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1, 627-637

73 Salazar, O.M., Rubin, Ph., Feldstein, M.L., Pizzutiello, R. (1979)
High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: Final report
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 5, 1733-1740

74 Salcman, M. (1980)
Survival in glioblastoma: Historical perspective
Neurosurgery 7, 435-439

75 Sauer, R., Hünig, R. (1975)
Die Strahlentherapie von Hirnmetastasen
Strahlentherapie 150, 109-120

76 Sauer, R. (1984)
Strahlentherapie von Hirnmetastasen, 157-166
in: von Heyden, H.W., Krauseneck, P. (Hrsg.): Hirnmetastasen (Aktuelle Onkologie 13);
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien

77 Schnepper, E. (1980)
Tumoren des Gehirns, 831-850
in: Scherer, E. (Hrsg.): Strahlentherapie;
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

78 Schorcht, J., Strietzel, M., Eberhardt, H.J. (1974)
Zur Strahlentherapie der Hirngeschwülste
Radiobiol. Radiother. (Berl.) 15, 224-232

79 Schryver, A., Greitz, T., Forsby, N., Brun, A. (1976)
Localized shaped field radiotherapy of malignant glioblastoma multiforme
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1, 713-716

80 Schulz, U., Bamberg, M. (1984)
Optimization of cerebrospinal irradiation for medulloblastoma - Technical realisation and prognostic implications, 244
in: Georgii, A. (Hrsg.): Aspekte der klinischen Onkologie (Verhandlungen der Deutschen Krebsgesellschaft; Band 5);
Gustav Fischer, Stuttgart, New York

81 Schumacher, M., Metzger, H., Weisser, G., Mennel, H.D. (1983)
Mikroangiographische Untersuchungen unbehandelter und bestrahlter experimenteller maligner Hirntumoren, 154-157
in: Krauseneck, P., Mertens, H.G.: Therapie maligner Neoplasien des Gehirns;
perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen

82 Seiler, R.W. (1982)
Die undifferenzierten Astrozytome des Großhirns: eine Übersicht der aktuellen Therapiemöglichkeiten.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

83 Seyfeddinipur, N., Gutjahr, P., Kutzner, J. (1975)
Ergebnisse der Kobalt-60-Bestrahlung von Hirntumoren
Strahlentherapie 149, 241-246

84 Shehata, W.M., Hendrickson, F., Hindo, W.A. (1974)
Rapid fractionation technic and re-treatment of cerebral metastases by irradiation
Cancer 34, 257-261

85 Sheline, G.E. (1977)
Radiation therapy of brain tumors
Cancer 39, 873-881

86 Sheline, G.E., Wara, W.M., Smith, V. (1980)
Therapeutic irradiation and brain injury
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 1215-1228

87 Shin, K.H., Muller, P.J., Geggie, P.H.S. (1983)
Superfractionation radiation therapy in the treatment of malignant astrocytoma
Cancer 52, 2040-2043

88 Sonntag, A., Klemm, J., Braun, D. (1972)
Die Strahlentherapie von Hirntumoren, insbesondere durch Pendelbestrahlung mit ultraharten Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 143, 126-136

89 Taveras, J.M., Thompson, H.G., Pool, J.L. (1962)
Should we treat glioblastoma multiforme?
Amer. J. Roentgenol. 87, 473-479

90 Tönnis, W., Walter, W. (1959)
Das Glioblastoma multiforme
Acta Neurochir. (Wien) 6, 40-62

91 Trovò, M.G., Minatel, E., Veronesi, A., Paoli, A., Franchin, G., Roncadin, M., Galligioni, E., Tirelli, U., Tumo, S., Grigoletto, E. (1982)
Radiotherapy of brain metastases: Conventional versus concentrated treatment
Strahlentherapie 158, 20-22

92 Uihlein, A., Colby, M.Y., Layton, D.D., Parsons, W.R., Carter, T.L. (1966)
Comparison of surgery and surgery plus irradiation in the treatment of supratentorial gliomas
Acta Radiol. [Oncol.] 5, 67-78

93 Walker, M.D., Alexander, E., Hunt, W.E., MacCartey, C.S., Mahaley, M.S., Mealey, J., Norrell, H.A., Owens, G., Ransohoff, J., Wilson, Ch.B., Gehan, E.A., Strike, Th.A. (1978)
Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas
J. Neurosurg. 49, 333-343

94 Walker, M.D., Strike, Th.A., Sheline, G.E. (1979)
An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 5, 1725-1731

95 Walker, M.D., Green, S.B., Byar, D.P., Alexander, E., Batzdorf, U., Brooks, W.H., Hunt, W.E., McCartey, C. S., Mahaley, M.S., Mealey, J., Owens, G., Ransohoff, J., Robertson, J.T., Shapiro, W.R., Smith, K.R., Wilson, Ch.B., Strike, Th.A. (1980)
Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery
N. Engl. J. Med. 303, 1323-1329

96 Wannenmacher, M., Knüfermann, H. (1978)
Fortschritte in der Therapie des Medulloblastoms
Onkologie 1, 92-96

97 Wara, W.M., Sheline, G.E. (1978)
Radiation therapy of malignant brain tumors
Clin. Neurosurg. 25, 397-402

98 WHO Handbook for reporting results of cancer treatment.
WHO Offset Publication , No. 48, Genf 1979

99 Wüllenweber, R., Kuhlendahl, H., Miltz, H. (1973)
Astrocytomas of the cerebral hemispheres. A review on 1500 cases, 100-107
in: Kuhlendahl, Hans (Hrsg.): Modern aspects of neurosurgery, Band 3;
Excerpta medica, Amsterdam

100 Young, D.F., Posner, J.B., Chu, F., Nisce, L. (1974)
Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: Results and complications
Cancer 34, 1069-1076

101 Young, R.C., Howser, D.M., Anderson, T., Fisher, R.I., Jaffe, E., Devita, V.T. (1979)
Central nervous system complications of non-Hodgkin's-lymphoma
Am. J. Med. 66, 435-443

102 Zimm, S., Wampler, G.L., Stablein, D., Hazra, T., Young, H.F. (1981)
Intracerebral metastases in solid-tumor-patients: Natural history and results of treatment
Cancer 48, 384-394

## LEBENSLAUF

Als fünftes Kind meiner Eltern, Elisabeth, geb. Pioch und Dr. med. Julius Müller, wurde ich, Franz-Xaver Maria Müller, am 23.10.1951 in Großheubach am Main geboren. Dort besuchte ich von 1958 bis 1962 die Volksschule und anschließend das humanistische Gymnasium in Miltenberg, wo ich 1971 das Zeugnis der Reife erwarb. Vom Sommer 1971 bis zum Winter 1972 leistete ich den zivilen Ersatzdienst. Im Sommersemester 1973 begann ich mein Studium an der Universität Heidelberg im Fach Philosophie.

Zum Wintersemester 1973/74 wurde ich an der Universität Würzburg zum Studium der Humanmedizin zugelassen; dort bestand ich im März 1976 die Ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Fächer studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich 1977 den ersten und 1980 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegte. Danach wechselte ich an die Universität Freiburg und absolvierte an der Evangelischen Diakonissenanstalt Karlsruhe-Rüppurr das Praktische Jahr in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Augenheilkunde. Am 29. Oktober 1981 bestand ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erhielt im Dezember 1981 die Approbation.

Seit Januar 1982 bin ich als Assistenzarzt im Radiologischen Zentralinstitut des St.-Elisabethen-Krankenhauses in Ravensburg tätig.

Seit Mai 1982 bin ich mit Elisabeth Merk-Müller, geb. Merk verheiratet.